

42
VICTOR OUMANSKY

Adénites bacillifères curables

Unique manifestation de la

Tuberculose expérimentale du Cobaye

(Leur importance pour le diagnostic de la tuberculose humaine)

Préface de M. le Professeur BEZANÇON

PARIS
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930



Adénites bacillifères curables

Unique manifestation de la

Tuberculose expérimentale du Cobaye

(Leur importance pour le diagnostic de la tuberculose humaine)

DU MÊME AUTEUR

1. *Abcès gangréneux du poumon* (en collaboration avec M. le Dr Coyon) Société Médicale des Hôpitaux, 5 mars 1926.
2. *Diagnostic étiologique des ictères infectieux* (en collaboration avec M. le Dr M. Garnier) Science Médicale Pratique (juin 1926).
3. *Vitesse de sédimentation des globules rouges en présence de liquides pleuraux ascitiques...* (en collaboration avec M. le Dr Garnier) Société de Biologie 1926.
4. *Poussées hydropigènes curables au cours des cirrhoses dites alcooliques* (en collaboration avec M. le Dr M. Garnier) Société Médicale des Hôpitaux, 31 décembre 1926.
5. *Sténose duodénale par abcès de la tête du pancréas avec ictère grave* (en collaboration avec M. le Dr J. Cathala) Société anatomique, 2 décembre 1926.
6. *Aspects radiographiques au cours du cancer du poumon. Image en cadre* (en collaboration avec MM. les Drs Garnier, Cathala et Chêne) Société Médicale des Hôpitaux, 29 juillet 1927).
7. *Signe d'Argyl-Robertson au cours d'une encéphalite épidémique* (en collaboration avec MM. le Dr Schæffer et Thiébaud) Société de neurologie, 1927.
8. *Rhumatisme tuberculeux et ultra-virus tuberculeux* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Société Médicale des Hôpitaux (12 octobre 1928).
9. *Syndrome de Parinaud* (en collaboration avec M. le Dr Schæffer) Société de Neuro-oculistique (décembre 1928).
10. *Aspect radiographique de kystes hydatiques du foie calcifiés* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Société Médicale des Hôpitaux (1928).
11. *Etude d'une épidémie de fièvre typhoïde à l'hôpital Tenon* (en collaboration avec M. le Dr Schulmann). Progrès Médical, 1928.
12. *Diagnostic des septicémies tuberculeuses par la tuberculose atypique du cobaye type Calmette-Vallès* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Société de Biologie, 15 décembre 1928.
13. *Abcès du poumon et pleurésie interlobaire* (en collaboration avec MM. le Dr Paisseau et Vialard) Presse Médicale, 18 juin 1929.
14. *Cinq cas de suppuration pulmonaire à guérison apparente rapide au cours de l'épidémie de grippe* (en collaboration avec M. le Dr Bezanson et M. Chevalley) Société Médicale des Hôpitaux, 28 juin 1929.
15. *Rhumatisme chronique déformant atypique. Amélioration remarquable après avulsions dentaires multiples* (en collaboration avec MM. Mathieu — Pierre-Weil et Weismann-Netter) Société Médicale des Hôpitaux, 21 juin 1929).
16. *Rhumatisme tuberculeux* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Annales de Médecine, juin 1929.
17. *Tuberculose ganglionnaire du cobaye avec tumeurs et suppurations ganglionnaires* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Société de Biologie, 30 novembre 1929.
18. *Les formes intermédiaires entre l'endocardite lente et l'endocardite rhumatismale* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux, octobre 1929.
19. *Dilatation des bronches avec image dite de pleurésie médiastine* (en collaboration avec MM. le Dr Bezanson, Weismann-Netter et Azoulay) Société Médicale des Hôpitaux, novembre 1929.
20. *Tuberculose ganglionnaire du cobaye avec tumeurs et suppurations ganglionnaires* (en collaboration avec M. le Dr Paisseau) Presse Médicale, janvier 1930.
21. *Transmission transplacentaire du virus tuberculeux* (en collaboration avec M. le Dr agrégé Lévy-Solal) en préparation.

Docteur VICTOR OUMANSKY

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Adénites bacillifères curables

Unique manifestation de la

Tuberculose expérimentale du Cobaye

(Leur importance pour le diagnostic de la tuberculose humaine)

Travail du laboratoire du Docteur Paiseau (Hôpital Tenon)
et de la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine (Professeur Bezançon)

Préface de M. le Professeur BEZANÇON



PARIS
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1930

PRÉFACE

Le travail d'Oumansky sur les *Adénites bacillifères curables*, unique manifestation de la tuberculose expérimentale du cobaye malgré ses apparences purement scientifiques et la limitation voulue de son titre, soulève en réalité un très gros problème de bactériologie générale, et d'autre part comporte des déductions pratiques de la plus haute importance pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose par inoculation des produits pathologiques au cobaye. Il nous montre une fois de plus que le temps ne respecte pas toujours les données scientifiques qui paraissaient le plus solidement assises et pour lesquelles on eut volontiers employé l'expression de « définitives ».

Qu'y avait-il en effet de plus solide en apparence que les notions classiques sur la tuberculose expérimentale du cobaye, universellement connue sous le nom de tuberculose du type Villemin, et sur les conditions qui lui conféraient sa valeur diagnostique ?

L'attention éveillée par les résultats expérimentaux obtenus par Calmette et Valtis — qui à la suite de l'inoculation au cobaye de produits tuberculeux

filtrés, obtenaient non pas la tuberculose classique mais des « formes atypiques » à localisation exclusivement ganglionnaire — Paisseau, d'abord avec Mlle Boegner et avec Vialard, puis surtout avec Oumansky, montra l'intérêt de l'application au diagnostic clinique de la tuberculose humaine de ces notions expérimentales nouvelles. Inoculant sous la peau de cobayes *sans filtration préalable* un liquide d'hydarthrose, puis des pus tuberculeux, du sang de phthisique... il obtient non pas la tuberculose généralisée mais des formes purement ganglionnaires sans chancre d'inoculation, sans généralisation à la rate, au foie ni aux poumons.

Les recherches d'Oumansky, entreprises tout d'abord dans le service de Paisseau, puis dans mon service, et qui lui ont donné 18 résultats positifs sur 50 produits pathologiques étudiés — lui ont montré que dans cette forme purement ganglionnaire le ganglion pouvait présenter soit une hypertrophie simple, soit une suppuration d'un type très différent de la caséification obtenue dans les formes classiques du type Villemin, et qu'on est ainsi en présence d'une « *véritable scrofule du cobaye* ».

Cette affinité pour le système ganglionnaire du bacille ne semble pas tenir, comme on pourrait le croire, à une question de nombre des bacilles inoculés, mais bien à des qualités particulières de race ou de virulence, car comme l'a montré Oumansky (qui a fait à ce point de vue une très large expérimentation) l'affinité ganglionnaire persiste malgré la réi-

noculation en série pendant quatre ou cinq générations, et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on assiste à une transformation de la virulence du bacille qui nous ramène à la production de tuberculose banale du type Villemin.

Cette tuberculose hypertrophique uniquement ganglionnaire est susceptible — et ce n'est pas là le moindre intérêt de ces observations — de rétro-céder, de guérir : les ganglions tuméfiés tout d'abord, vont diminuer de volume, puis revenir à l'aspect normal, et si l'on ne sacrifie pas systématiquement l'animal au bout de six semaines à trois mois, on passe à côté de l'infection tuberculeuse, on la méconnaît, on ne se doute pas que le produit suspect était bien réellement bacillifère.

Contrairement à ce qu'il est classique d'enseigner, il existe des formes curables spontanément de la tuberculose expérimentale du cobaye, et cette notion nouvelle qu'expose Oumansky dans son travail, va entraîner une révolution complète de toutes nos méthodes de diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye, et nous obliger à nous plier à de nouvelles disciplines.

Si révolutionnaires que soient ces faits, ils n'avaient cependant pas complètement échappé à l'observation du passé, et de temps à autre un expérimentateur avait signalé, sans d'ailleurs y insister et sans en faire une étude complète, des cas

analogues. Il en était sans doute ainsi dans l'observation si intéressante de Legendre et Philibert, concernant une malade atteinte de suppurations multiples dont l'inoculation provoquait chez le cobaye des lésions strictement ganglionnaires, les réinoculations en série montrant la fixité de ces localisations et l'absence de généralisation viscérale malgré la présence de nombreux bacilles tuberculeux au niveau des ganglions atteints.

Il en était sans doute ainsi encore dans certaines observations de la thèse de Cartier, faite sous l'inspiration de Jousset, où, à la suite d'inoculation de liquides pleuraux, l'auteur observait des formes à localisation purement ganglionnaires et parlait déjà de « scrofule tuberculeuse expérimentale ».

Il en était ainsi dans les observations de Burnet, qui voit (dans deux cas de lupus, dans une observation d'hydarthrose, dans une autre d'adénite suppurée, dans un autre cas de tuberculose cutanée), l'inoculation ne produire chez le cobaye que des lésions discrètes des ganglions où l'on décelait de très rares bacilles tuberculeux.

La forme ganglionnaire de la tuberculose expérimentale, considérée autrefois comme une curiosité exceptionnelle, a donc aujourd'hui droit de cité, comme il ressort des recherches de Calmette et Valtis, de Paisseau et Oumansky, et comme l'ont également montré les travaux de nombreux expérimentateurs, en particulier Sergent et ses élèves

Durand, Kourilski et Benda, L. Bernard, Desbuquois et Thoyer...

Cette tuberculose ganglionnaire du cobaye va devenir l'objet de préoccupations non seulement des bactériologistes, mais encore des cliniciens qui devront tenir compte des nouveaux critères du diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye, qui a pris tant d'importance dans la phtisiologie contemporaine.



Le travail d'Oumansky, divisé en trois parties, étudie tout d'abord les caractères expérimentaux de cette tuberculose ganglionnaire (étude macroscopique, histologique et bactériologique), puis ses applications à la clinique humaine.

Dans une troisième partie, Oumansky montre les analogies que présente cette tuberculose expérimentale (obtenue par inoculation sans filtration préalable) avec les résultats des recherches de Calmette Valtis, Arloing et Dufourt... sur les filtrats tuberculeux. Il essaie d'interpréter les raisons du pouvoir pathogène si spécial que présente le bacille tuberculeux dans certains cas, montre que bien souvent il ne peut s'expliquer par une question de nombre de germes inoculés, mais qu'il faut invoquer un état de virulence particulière qui cadrerait souvent avec les caractères cliniques mêmes des lésions d'où provenaient ces bacilles.

Le travail d'Oumansky, si personnel, si clair, si

documenté, véritable travail d'avant-garde, n'aura pas seulement comme intérêt d'indiquer les voies nouvelles dans lesquelles va s'engager le diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye, mais il contribuera à éclairer le problème si complexe de la nature même du bacille tuberculeux. Ce travail répond bien à l'orientation actuelle de la bactériologie, qui après avoir été presque exclusivement une science purement morphologique est en train de sortir de cette voie, et rejoint les sciences physiques et chimiques qui de plus en plus se dégagent des notions de « matière » trop étroites.

Rien n'est plus curieux à ce point de vue que de rappeler l'évolution même de la bactériologie, qui fut si grande au temps de Pasteur, alors qu'elle ne se préoccupait guère que de l'étude de la fonction ou du pouvoir pathogène, autrement dit alors qu'elle était surtout une science expérimentale qui avec l'Ecole Allemande s'est rapetissée à trop de morphologie, à trop de systématique, perdant de vue devant les exigences de la *forme*, de la *culture*, l'intérêt de la fonction et du pouvoir pathogène — qui avec la découverte de ce nouveau monde des virus invisibles, redevient une science essentiellement expérimentale.

Dans une très intéressante revue consacrée aux choses infra-visibles, le Professeur Couttière faisait remarquer, non sans humour, que « les notions apportées par la vue (même à l'aide des plus forts grossissements) sont d'ailleurs très précaires, et à y bien

réfléchir qu'elles ont surtout une valeur psychique. » Elles fournissent, ajoute-t-il, un support, elles nous permettent de continuer à croire aux rapports entre la forme et la vie, malgré les discordances évidentes entre les structures cellulaires et celles des bactéries. Cette surestimation de la forme est, ainsi qu'il se doit, d'autant plus vive que cette qualité menace de disparaître. C'est elle qui fait attribuer aux phénomènes de filtration une valeur exagérée, c'est elle qui conduit à faire douter de la nature vivante des choses invisibles.

Le travail d'Oumansky illustre cette observation si pénétrante de Couttière. Nous nous étions accoutumés en matière de tuberculose à ne penser que morphologie, réactions colorantes, caractères de cultures — et même quand nous expérimentions, à lésions visibles, grossières, bien définies — et voilà qu'à la suite des travaux de Fontes, Vaudremer, Calmette et Valtis, Arloing et Dufourt... démontrant l'existence de formes filtrantes, nous devons nous plier à de nouvelles disciplines, nous habituer à la pensée que le virus tuberculeux est tantôt visible, tantôt invisible, — tantôt cultivable, tantôt incultivable, capable tantôt de tuer les animaux en quelques semaines, tantôt de ne déterminer que des lésions passagères et curables.

Ce sont tous ces problèmes que soulève le travail d'Oumansky : il fait penser, il ouvre de nouveaux horizons.

P^r F. BEZANÇON.

ADÉNITES BACILLIFÈRES CURABLES

UNIQUE MANIFESTATION

DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

INTRODUCTION

La recherche d'un critérium permettant d'établir un lien entre les différentes modalités de la tuberculose a été de tous temps l'objet d'investigations multiples et à chaque grande période de l'histoire de la médecine : clinique, anatomique, histologique, bactériologique, expérimentale, c'est tantôt dans les données cliniques, tantôt dans l'aspect macroscopique ou histologique des lésions, tantôt encore dans la découverte du germe causal ou dans la reproduction expérimentale de la maladie, que l'on a essayé de trouver un lien commun à des manifestations aussi disparates que celles réalisées par la tuberculose.

Pendant la période où la clinique seule pouvait servir de base à la classification des maladies, les différentes modalités que peut affecter la tuberculose humaine ne paraissent guère ressortir à une même cause, et leur origine commune à peine soupçonnée par les uns n'est guère acceptée par la majorité des médecins. Comment en effet établir au nom de la seule clinique un rapport entre des accidents aussi différents que peuvent être une tumeur blanche, un lupus, une méningite tuberculeuse ou une phtisie pulmonaire ?

La pie-mérite si typique de l'enfant ne survient-elle pas en dehors de toute autre manifestation tuberculeuse

le plus souvent, alors qu'au contraire elle est rare chez le phtisique ? Quelle parenté peut-on établir entre une adénite suppurée ou un abcès froid et des lésions de phtisie cavitaire ? les premiers avec leur évolution torpide, apyrétique, sans grand retentissement sur l'état général, finissant habituellement par se tarir et guérir, les autres d'évolution bruyante accompagnées d'un cortège de signes fonctionnels et généraux qui entraînent un état de consommation rapidement mortel.

Si même on n'envisage que les seules manifestations pulmonaires de la tuberculose, on est frappé de la profonde différence que la clinique fait apparaître entre elles. Où trouver un lien commun entre une pleurésie séro-fibrineuse, évoluant comme un épisode aigu, curable, isolé (en apparence au moins) et une phtisie galopante ou une pneumonie caséuse rapidement mortelle ? ou même entre deux formes également mortelles, d'évolution aiguë toutes deux, mais si différentes par leurs caractères cliniques : pneumonie caséuse et granulie ?

Mais si dissemblables qu'elles puissent apparaître, ces différentes manifestations de la tuberculose présentent cependant entre elles certains rapports que la clinique essaya d'établir. C'est Laënnec qui, le premier, insista sur la fréquence, dans le passé des phtisiques, d'accidents tels que les abcès froids, les adénites et, sans établir une identité de nature entre ces affections, il se refusait cependant à n'admettre qu'une simple coïncidence dans l'apparition de ces lésions à quelques années d'intervalle chez un même sujet.

Ces idées de Laënnec ne furent guère admises de son vivant, et jusqu'au milieu du xix^e siècle l'opposition apparut absolue entre la phtisie pulmonaire et l'ensemble des lésions dites scrofuleuses.

L'ère anatomo-pathologique, qui prend au début du xix^e siècle toute son importance, va apporter des arguments nouveaux à la fois en faveur et contre l'unicité des différentes localisations de la tuberculose. Puisant dans les données anatomo-pathologiques des arguments contre les idées de Laënnec, Broussais d'abord, puis Virchow nient tout rapport entre tuberculose et scrofule. Sans doute, disent-ils, on pourrait être tenté de les apparenter en raison d'un caractère commun, la *tendance à la caséification*. Mais un examen moins superficiel fait en réalité apparaître une opposition fondamentale entre les deux groupes de lésions : celle de la scrofule (qu'il s'agisse d'abcès froids, d'adénites, de carie osseuse ou d'arthrite fongueuse) sont de **nature inflammatoire** alors que la tuberculose se comporte **comme une véritable tumeur maligne**,

Cette opposition, au nom de l'anatomie pathologique entre les lésions de la scrofule et celles de la tuberculose, se retrouve plus véhémement encore, en ce qui concerne les seules manifestations pulmonaires de la tuberculose. Bayle avait déjà tenté de simplifier la classification des « phtisies » pulmonaires, mais en admettait encore six variétés assez mal définies d'ailleurs Laënnec devait isoler parmi ces formes des affections telles que le cancer et la gangrène, et montrait que les autres variétés n'étaient *que des aspects différents d'une même maladie*.

Ainsi prenait corps la notion de la tuberculose pulmonaire avec ses différents types cliniques, dont les lésions pouvaient bien être diverses sans qu'on puisse leur nier une commune origine. Tubercules et granulations sont deux aspects de lésions tuberculeuses, les formes infiltrées diffuses comme les tubercules circonscrits ressortent à la même cause.

Les conclusions de Laënnec furent combattues au nom de l'anatomie pathologique comme elles l'avaient été sur le terrain clinique, et jusqu'à la deuxième moitié du

xix^e siècle toute l'école française (exception faite pour Louis) et surtout l'école allemande avec Virchow combattirent les idées de Laënnec. Pour elles les formes diffuses, la pneumonie caséuse, ne faisaient pas partie du domaine de la tuberculose ; elles ne représentaient qu'une variété de pneumonie, et seules les lésions circonscrites, développées aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire du poumon, étaient de nature tuberculeuse.

Entre temps cependant, l'étude histologique avait peu à peu élargi le champ des recherches anatomo-pathologiques, et l'histoire de la tuberculose devait en être profondément modifiée. La découverte du follicule tuberculeux — la cellule géante avec sa double couronne de cellules épithélioïdes et embryonnaires, son centre caséux — parut apporter la preuve suffisante de la nature des lésions produites par la tuberculose. Il fallait réviser toutes les notions anciennes, et soumettre à ce critérium les discussions si véhémentes des années précédentes.

Dès lors apparut le bien fondé des opinions de Laënnec lésions infiltrées et lésions circonscrites, tubercule, granulation et pneumonie caséuse ne sont que des formes d'une même maladie qui, dans tous les cas, affirme son origine par la présence d'une même lésion histologique : le follicule tuberculeux. La première preuve de l'identité de nature entre les différentes lésions de la tuberculose pulmonaire était apportée.

Pour importante que fut la découverte de cette lésion élémentaire de la tuberculose, elle ne devait cependant pas mettre fin à toutes les controverses, et par ailleurs elle n'allait pas tarder à soulever de nouveaux problèmes.

Si le follicule est la signature d'une lésion tuberculeuse en est-il la signature constante, obligatoire ? Pendant des années, on avait au nom de l'anatomie macroscopique, rejeté hors du cadre de la tuberculose des lésions inflam-

matoires qui cependant en faisaient partie. Avait-on dès lors le droit, au nom de l'histologie pathologique de nier la nature tuberculeuse de lésions où l'on ne pouvait déceler de follicules ? Ne pouvait-il exister d'autres tests (encore inconnus) susceptibles d'apporter la preuve de la tuberculose alors que l'examen microscopique ne décelait pas de cellule géante ? Ne savait-on pas déjà que dans la pneumonie caséeuse, par exemple, les lésions typiques, les follicules, sont rares, difficiles à déceler, disposés seulement à la périphérie du foyer, là où coexistent des lésions inflammatoires, à distance de la zone caséeuse ? Ne pourrait-il exister des lésions tuberculeuses où feraient entièrement défaut les follicules déjà si rares dans les cas précédents ? Ainsi devait se constituer peu à peu la notion, individualisée par Landouzy puis Gougerot des tuberculoses non folliculaires, dont la forme septicémique (typho-bacilluse) fut isolée une des premières.

b) Mais si la lésion folliculaire est la lésion presque constante de la tuberculose, a-t-on le droit de la considérer comme caractéristique, pathognomonique ? Des travaux nombreux montrèrent bientôt qu'il n'en était rien, et que si le follicule était bien la lésion fondamentale de la tuberculose, de nombreuses causes différentes pouvaient déterminer un aspect identique : des tumeurs (sarcomes), des lésions parasitaires, des infections comme la peste, la syphilis, les pseudo-tuberculoses... et même des lésions irritatives produites par des corps étrangers pouvaient réaliser l'aspect du follicule avec tous ses éléments fondamentaux.

La cellule géante n'est donc qu'une cellule inflammatoire, très spéciale sans doute, mais nullement pathognomonique de la tuberculose. Aussi comprend-on que plus tard, après la découverte du bacille tuberculeux, on ait pu dire : « dans la cellule géante tuberculeuse un seul élément est spécifique : la présence du bacille tuberculeux ».

La découverte du bacille tuberculeux est due à des recherches faites dans deux voies différentes : d'une part, reproduction expérimentale de la maladie, avec possibilité d'obtenir des lésions inoculables en série chez l'animal ; d'autre part, découverte du bacille dont les caractères morphologiques sont assez caractéristiques pour permettre une identification certaine. La découverte du bacille de Koch dans les différentes lésions de la tuberculose, dans les lésions pulmonaires comme dans celle de la scrofule, dans la granulie comme dans les pneumonies caséuses, démontrèrent d'une façon éclatante l'exactitude des théories de Laënnec dont Villemin avait déjà donné la démonstration expérimentale.

Cependant, quelque importante qu'aient été ces découvertes, elles ne devaient pas résoudre tous les termes du problème étiologique de la tuberculose. On dut très vite reconnaître que la présence du bacille tuberculeux était parfois difficile, souvent impossible à mettre en évidence dans des lésions pourtant indiscutablement tuberculeuses, même avec les procédés d'enrichissement, même avec les méthodes d'homogénéisation, même en s'adressant à la culture du produit suspect.

Les problèmes suscités par la découverte du bacille de Koch allaient d'ailleurs rapidement apparaître plus complexes qu'il ne l'avait semblé tout d'abord. De même que la présence du follicule avait pu être considérée comme non indispensable pour affirmer histologiquement la nature tuberculeuse d'une lésion, de même on pouvait se demander si l'absence de bâtonnets acido et alcool-résistants autorisait à éliminer le diagnostic de tuberculose. Le bacille de Koch, avec sa morphologie si particulière, était-il la seule forme que put revêtir le bacille de la tuberculose ? Sans doute au point de vue pratique est-on en droit d'exiger la présence dans un produit pathologique du bâtonnet acido-résistant pour en affirmer la nature tuberculeuse,

mais l'étude bactériologique du bacille tuberculeux, les modifications qu'il subit suivant les milieux de culture et l'ancienneté des cultures, ont montré que le bacille acido-résistant n'était qu'une des formes que peut revêtir le parasite de la tuberculose.

Si, par exemple, on colore le bacille tuberculeux non pas seulement par la méthode de Ziehl, mais en combinant celle-ci à la méthode de Gram, on voit que la forme acido-résistante est encadrée de deux fines parties colorées en bleu, non acido-résistantes, et que de plus à ses extrémités on trouve fréquemment des granulations séparées du corps du bacille-granulations qui se décolorent sous l'action de l'acide nitrique au $\frac{1}{3}$, mais restent colorées par la méthode de Gram.

D'autre part, dans les milieux de culture pauvres, tels ceux utilisés par M. Vaudremer, la forme acido-résistante du bacille ne paraît guère se développer.

MM. Bezançon et Philibert, étudiant les voiles qui se forment à la surface des cultures de bacille tuberculeux sur bouillon glycérimé, montrent que la présence du bacille acido-résistant est loin d'y être constante et cela principalement dans les voiles jeunes. Ce que l'on trouve, c'est, à côté de très rares formes acido-résistantes, de longs filaments anastomosés en arcade, qui ne se colorent pas par la méthode de Gram, et qui ne sont ni alcooliques ni acido-résistants. De plus, dans les cultures jeunes les granulations de Much se montrent incluses à l'intérieur du bacille, alors qu'au contraire dans les préparations faites avec des cultures anciennes ces granulations sont à l'état isolé, indépendantes les unes des autres. Elles sont en nombre considérable, mais on ne trouve plus trace du bâtonnet acido-résistant.

D'après Ferran, les cultures du bacille tuberculeux en bouillon peptoné glycérimé montreraient mieux encore le polymorphisme de ce germe. En effet, dans ces cultures, on

verrait apparaître, au bout d'un certain temps, de fines strepto-bactéries, constituées par des segments franchement acido-résistants dont les deux extrémités sont unies à des segments que la méthode de Ziehl ne colore pas.

De toutes ces recherches, on peut conclure avec MM. Bezançon et Philibert : « la forme bacillaire acido-résistante n'est qu'une des formes du bacille de la tuberculose ». Il devient dès lors évident que l'absence de cette forme acido-résistante dans un tissu ou dans un produit pathologique n'autorise pas à nier leur nature tuberculeuse. Il semble logique d'admettre que les granulations de Much, comme d'ailleurs les travées cyanophiles, soient douées d'un pouvoir pathogène, et cela surtout si l'on admet que granulations et travées représentent les formes de résistance du bacille tuberculeux.

La reproduction expérimentale de la tuberculose est bien antérieure à la découverte du bacille tuberculeux, puisque c'est en 1865 (17 ans avant la découverte de R. Koch) que Villemin montrait l'inoculabilité des produits tuberculeux. Contestées tout d'abord, les expériences de Villemin ont rapidement été confirmées de toutes parts, et la production chez le cobaye des lésions décrites par Villemin reste encore le critérium indispensable pour démontrer la nature tuberculeuse du produit inoculé. La possibilité de réaliser ainsi expérimentalement des lésions tuberculeuses présente un intérêt diagnostique considérable : d'une part, elle permet de reconnaître la nature tuberculeuse de produits où la recherche du bacille acido-résistant est difficile, sinon impossible à mettre en évidence ; d'autre part, si l'on veut démontrer la nature tuberculeuse d'une forme microbienne non acido-résistante (telles par exemple les formes mycéliennes des voiles de culture), c'est à la reproduction expérimentale de lésions tuberculeuses que l'on doit recourir.

Les lésions produites par l'inoculation de bacille tuber-

culeux au cobaye sont les suivantes : dans les jours qui suivent l'inoculation sous-cutanée de produit tuberculeux, on voit un empâtement se former. Au bout de quelques semaines l'abcès s'ouvrira, donnant issue à du pus caséux et faisant place à un ulcère. Si l'on examine les parois de l'ulcère, on y distingue généralement sur le fond rougeâtre et lardacé, des granulations tuberculeuses. *Cet ulcère une fois établi, ne se ferme plus.* En même temps les ganglions de l'aine se tuméfient, deviennent durs et perceptibles à la palpation. Puis l'animal maigrit progressivement, son poil se ternit, et il meurt en un temps qui varie selon la quantité (et aussi sans doute la virulence des produits inoculés) de six semaines à six mois après l'inoculation, rarement davantage.

A l'autopsie, on trouve des lésions généralisées de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques. Les poumons sont ordinairement moins atteints et ne contiennent que des tubercules gris disséminés.

Lorsque les cobayes meurent rapidement, ou lorsqu'on les sacrifie au bout de six semaines à deux mois, les lésions sont moins avancées : le foie et la rate ne sont encore parsemés que de rares tubercules isolés, d'aspect grisâtre.

Mais si la survie a été plus longue, les lésions sont différentes, la rate est énorme, dure, brun rouge avec des plaques gris-jaunâtre (d'où aspect marbré). Le foie, augmenté de volume, présente des lésions analogues.

Dans ces deux organes il s'agit de lésions de nécrose sans passage à la caséification proprement dite. Celle-ci au contraire est de règle dans les ganglions envahis par les tubercules.

M. Arloing a étudié la façon dont se fait l'extension par voie lymphatique. Par inoculation à la cuisse, les ganglions inguinaux du côté correspondant commencent à se tuméfier le 15^e jour. Le 20^e jour les ganglions sous-lombaires du même côté sont pris. Le 25^e jour, en même temps qu'ap-

paraissent des tubercules dans la rate, on voit s'engorger le ganglion rétro-hépatique. Puis les ganglions bronchiques sont atteints, et la tuberculose perd son caractère unilatéral ; vers le 2^e mois sont atteints les ganglions lombaires et inguinaux du côté opposé.

On voit ainsi que l'inoculation de produits tuberculeux ne donne pas toujours des résultats absolument superposables, et en particulier que la nature des lésions expérimentalement produites varie suivant la nature des produits qui ont servi à l'inoculation. Ainsi lorsqu'on inocule des pus tuberculeux, les animaux survivent souvent durant plusieurs mois (six mois, un an ou même davantage) et ne présentent parfois que des lésions scléreuses ou même de véritables cirrhoses. De même, lorsqu'on injecte des liquides pleuraux ou péritonéaux, il n'est pas rare de voir dans une série de 4 ou 5 animaux inoculés plusieurs d'entre eux supporter (en apparence du moins, et sans réagir aucunement) l'injection de quantités parfois notables (5 à 10 cc.).

Si, d'autre part, on utilise une culture ne contenant plus de forme acido-résistante (comme l'a fait Ferran), les résultats seraient très différents. D'après cet auteur, quand on injecte une culture pure de bactéries *non* acido-résistantes dérivées du bacille de Koch, les cobayes succombent au bout de quelques mois dans un *état de cachexie*, mais sans inflammation viscérale, et presque toujours sans tubercules. De ses nombreuses recherches, Ferran conclut : « La production expérimentale de tubercules ne doit plus être exigée aujourd'hui comme condition *sine qua non* pour admettre que meurent de tuberculose inflammatoire les cobayes qui n'arrivent pas à vivre assez longtemps pour que prennent naissance, par mutation à partir de ces éléments, des bacilles de Koch acido-résistants. »

Les lésions de la tuberculose expérimentale du cobaye

semblent donc susceptibles de réaliser des aspects divers, puisqu'à côté des formes typiques avec atteinte généralisée des viscères et production de lésions folliculaires, il existe des formes atypiques où ne se rencontrent ni lésions viscérales, ni caséification des ganglions : de telles lésions lorsqu'on ignore l'origine du produit inoculé, ne permettent guère un diagnostic de tuberculose, sauf présence de bâtonnets acido-résistants.

Les formes précédemment décrites ne sont pas les seules variétés atypiques de la tuberculose expérimentale du cobaye, et les travaux des dix dernières années ont permis d'individualiser des formes anatomiques différentes, réalisées chez le cobaye par inoculation de filtrats tuberculeux (qu'il s'agisse de culture ou de produits pathologiques). Nous aurons à étudier longuement, dans ce travail les formes anatomiques de la tuberculose des cobayes inoculés avec des filtrats. Qu'il nous suffise ici d'indiquer que parmi les différents aspects que peut réaliser cette inoculation, il en est une particulièrement intéressante — et qui paraît bien la plus fréquente — la forme purement ganglionnaire.

Quelque opinion que l'on puisse avoir sur le problème de la filtration du bacille tuberculeux, qu'on en admette ou non la réalité, un fait *d'expérience* est indiscutable: un certain nombre de cobayes, inoculés sous la peau avec des filtrats de culture de bacille de Koch, ne présentent si longue que soit leur survie, aucune lésion viscérale, mais seulement une hypertrophie ganglionnaire portant sur les différents groupes lymphatiques ; cette hypertrophie tend à régresser quand l'animal vieillit ; la réinoculation (sans filtration cette fois) de ces ganglions à de nouvelles séries de cobayes peut reproduire des lésions identiques, réinoculables à leur tour, avec parfois (après un certain nombre de passages successifs) retour à la production de tuberculose typique du cobaye. Ainsi parut

démontrée l'existence d'une variété de bacille tuberculeux dont le pouvoir pathogène était différent de celui du bacille acido-résistant, variété qui fut considérée par la plupart de ceux qui l'étudièrent comme caractéristique des formes filtrantes du bacille de Koch.

Cette forme atypique pouvait-elle se rencontrer, chez l'homme, en l'absence du bacille acido-résistant ? où était-elle intimement liée à la présence de ce dernier ? MM. Calmette et Valtis, les premiers pratiquèrent de telles recherches, inoculant à des cobaye sans filtration préalable *des organes non malades* de nourrissons suspects d'avoir été infectés pendant la gestation par le virus filtrant tuberculeux, que les auteurs précités estiment capable de traverser le placenta.

M. Paiseau, le premier, rechercha le rôle pathogène possible de cette forme de bacille tuberculeux, dont il reconnut la présence dans le liquide articulaire d'une malade atteinte de purpura rhumatoïde. De nombreux cas analogues ont pu être observés depuis, et l'objet de ce travail sera précisément l'étude des *formes atypiques de l'infection tuberculeuse du cobaye produites par inoculation de produits pathologiques humains injectés sans filtration préalable*. Nous avons pu trouver ainsi dans une vingtaine de cas différents, des lésions dont la nature tuberculeuse n'était décelée ni par la présence de bacille acido-résistant, ni par la production chez le cobaye des lésions de tuberculose type Villemin, mais seulement par la détermination expérimentale de lésions ganglionnaires dont l'étude minutieuse affirme l'origine tuberculeuse.

De telles notions étaient capables d'expliquer peut-être un certain nombre de points obscurs de la biologie du bacille tuberculeux, et d'autre part elles étaient susceptibles de démontrer la nature de lésions dont la clinique affirmait l'origine tuberculeuse, mais dont la preuve bactériologique était impossible avec les seuls procédés classi-

ques. Bien plus, et c'est en cela surtout que de tels faits sont intéressants, on pouvait espérer déceler par ces nouveaux modes d'investigation la nature tuberculeuse de certaines affections dont l'origine, parfois envisagée, ne l'était qu'à titre de pure hypothèse.

De telles données expérimentales ne sont pas d'ailleurs entièrement nouvelles, et plusieurs cas analogues peuvent en être trouvés dans la littérature des vingt dernières années. Mais ils n'avaient été signalés jusqu'ici qu'à titre de curiosité, comme des faits exceptionnels, et sans que l'on en eut tiré aucune conséquence au point de vue du diagnostic, ni aucun éléments susceptibles de compléter nos connaissances sur le bacille tuberculeux. De tels faits cependant prennent un intérêt considérable, puisque pour ne citer qu'un exemple, c'est en raison de leur existence que de nombreux savants (MM. Calmette et ses élèves, Arloing et Dufourt...) admettent actuellement la réalité de la transmission héréditaire du virus tuberculeux.

Nous étudierons avant tout les caractères des formes ganglionnaires de l'infection tuberculeuse du cobaye réalisées par inoculation sans filtration de produits pathologiques humains.

Dans un deuxième chapitre nous verrons quelles sont les lésions humaines dont l'origine tuberculeuse a pu être décelée par la production de cette tuberculose atypique du cobaye, et par elle exclusivement.

Enfin nous terminerons par un essai pathogénique, au cours duquel nous aurons à étudier en particulier les rapports entre ces faits et les résultats des inoculations de produits tuberculeux filtrés.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE ATYPIQUE DU COBAYE

A. — LA FORME HYPERTROPHIQUE SIMPLE DE LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE DU COBAYE

La forme hypertrophique simple de la tuberculose ganglionnaire du cobaye est réalisée dans l'observation Le B, atteint d'hydarthrose du genou, dont le liquide séro-fibrineux est inoculé sous la peau d'un cobaye n° 1. La dose injectée est de 10 cc. Le liquide contient de nombreux lymphocytes.

L'inoculation est pratiquée le 24 février 1928 ; pendant les mois qui suivent, jusqu'en juillet, l'animal ne présente aucun signe de réaction pathologique. Son poids reste à peu près stationnaire (500 gr. en juillet contre 525 en février).

Le 27 juillet 1928, soit après 5 mois, on sacrifie l'animal. On ne trouve pas trace de lésion viscérale ; foie et rate en particulier sont absolument normaux, mais les ganglions bronchiques et lombaires sont nettement augmentés de volume : ils sont ternes, de couleur gris sale et non rosés ; leurs dimensions varient de la taille d'une lentille à celle d'un petit pois. La coupe montre qu'il s'agit d'une hypertrophie simple, diffuse, homogène, mais les frottis y décèlent la présence de bacilles acido-résistants typiques, bien qu'en petit nombre.

Les ganglions sont alors broyés avec du sable stérile et le liquide obtenu est injecté à un cobaye n° 2.

Le cobaye Le B. n° 2, inoculé le 27 juillet, semble supporter pendant trois semaines sans réaction aucune, l'inoculation précédente. Au 20 août, on voit se développer au point d'inoculation un abcès dont le pus, riche en germes de toute sorte, ne contient pas de bacille tuberculeux (on confirme par l'inoculation à un cobaye n° 3 qu'il ne s'agit pas de tuberculose), abcès qui guérit rapidement après incision. On peut donc le considérer comme un incident d'inoculation, d'autant que lorsqu'on sacrifiera le cobaye fin septembre (après deux mois) on ne trouve plus aucune trace de cette suppuration locale.

L'autopsie montre l'intégrité absolue de tous les viscères ; le seul aspect d'apparence pathologique est l'existence d'une petite plage blanchâtre sur le bord antérieur du foie, ayant les dimensions d'une lentille (mais dont la coupe montre qu'il ne s'agit pas d'un tissu organisé) ne contenant pas de germes, en particulier pas de bacille tuberculeux.

Par contre, les ganglions trachéo-bronchiques sont très notablement hypertrophiés ; l'un d'eux atteint la taille d'un petit haricot. Parmi les ganglions lombaires, seul le rétro-hépatique est pathologique.

Sur les frottis de ces différents ganglions, on parvient, très difficilement d'ailleurs, à trouver quelques bacilles acido-résistants, granuleux, isolés.

Dans l'observation suivante, les lésions sont encore plus importantes que dans le cas précédent.

Le 8 novembre 1928, deux *cobayes AF I et AF II* sont inoculés chacun avec 10 cc. de pus d'un abcès froid. L'un d'eux succombe 24 heures après l'inoculation ; le

deuxième survit et présente, après un mois, une petite adénopathie inguinale qui va s'accroître peu à peu, pour rester ensuite stationnaire.

Le 8 avril 1929, soit après 6 mois de survie, l'animal est sacrifié. L'intégrité des viscères est absolue, le foie est normal ; la rate est un peu augmentée de volume, mais les frottis, l'examen histologique et la réinoculation de fragments à de nouveaux cobayes (III et IV) montrent l'absence de tout processus tuberculeux à son niveau.

Les seules lésions constatées consistent en une hypertrophie considérable des ganglions inguinaux du côté inoculé, hypertrophie sans suppuration, atteignant le volume d'une grosse noisette. Les groupes bronchiques, quoique beaucoup moins volumineux, sont également hypertrophiés. Les groupes axillaires, inguinaux du côté opposé sont relativement moins atteints, mais également hypertrophiés.

Sur les frottis de ces ganglions, en apparence énormes, il faut de patientes recherches pour déceler le bacille de Koch : ce n'est qu'après deux heures d'examen que l'on décèle un petit groupe de trois bâtonnets acido-résistants.

Les ganglions, broyés selon la technique habituelle, sont reportés sur deux cobayes V et VI.

Le *cobaye AF V* inoculé le 4 avril présente, après 4 semaines, une petite induration ganglionnaire de l'aîne droite. Cette induration augmente peu à peu, et à la fin de mai, elle prend des proportions considérables, s'accompagnant d'un gros empatement périganglionnaire qui lui donne les dimensions d'une grosse cerise. En juin, la réaction inflammatoire paraît diminuer, cette régression très vite fait de grands progrès, en juillet elle est devenue moins importante qu'à la fin d'avril.

L'animal paraît avoir un excellent état général, il n'a pas maigri, mange bien, son poil est lisse et luisant.

Quatre mois après l'inoculation, l'animal est sacrifié. A

l'autopsie, le péritoine et l'intestin sont normaux — le foie est marbré, violacé, mais ne présente pas trace de granulations, ni en surface ni sur les coupes — de même il n'existe aucune lésion perceptible sur la rate, dont le volume est normal. Les poumons sont fortement congestionnés, mais les coupes faites en tous sens ne montrent aucune granulation. Par contre, on trouve deux ganglions bronchiques fortement hypertrophiés gris, fermes — et si les ganglions lombaires paraissent intacts, par contre il existe une importante adénopathie inguinale du côté où l'inoculation a été pratiquée. On décèle à ce niveau, noyés dans la graisse, deux ganglions dont l'un a la forme et les dimensions d'une fève, l'autre celles d'une petite noisette.

Ces ganglions sont durs et fermes, mais les coupes montrent que leur constitution n'est pas entièrement homogène ; on voit en effet de petites parties blanchâtres qui tranchent sur le fond gris terne du reste de la coupe, mais sans qu'il existe à proprement parler, de zone de ramollissement. Les frottis de ces ganglions ne décèlent pas de bacille acido-résistant, bien que la recherche en ait été poursuivie pendant près de deux heures ; une nouvelle inoculation est alors pratiquée avec le liquide de broyage de ces ganglions : AF VII et AF VIII reçoivent chacun 8 cc. de ce liquide sous la peau de la patte postérieure droite.

Quant au *cobaye* AF VI, inoculé à la même date et dans les mêmes conditions que le précédent, il présente des réactions locales en tous points comparables : adénite d'abord modérée apparaissant environ 20 jours après l'inoculation, s'accompagnant alors d'une importante péri-adénite qui va après un mois et demi, prendre des proportions considérables avant de rétrocéder. Au début du mois d'août, il ne reste plus qu'une faible réaction inguinale ; au milieu de septembre, la palpation ne décèle plus

la moindre trace d'hypertrophie des ganglions inguinaux. Le cobaye mange bien, engraisse et paraît avoir guéri sa lésion ganglionnaire.

Les cobayes AF VII et AF VIII, qui représentent le troisième passage chez l'animal du bacille contenu dans le pus de l'abcès froid prélevé chez l'homme, montrent au mois de septembre des lésions qui rappellent celles du groupe précédent.

Le *cobaye AF VII*, inoculé le 13 août, a été sacrifié le 30 septembre. Il présente une intégrité absolue de tous ses viscères, mais si les ganglions inguinaux sont relativement peu lésés, par contre il existe deux gros ganglions lombaires du côté droit, et un plus petit du côté gauche. Un des ganglions mesure environ 2 cm. 5 sur 1 cm. de large. Les frottis permettent, mais très difficilement, d'y déceler des bacilles acido-résistants typiques.

Le *cobaye AF VIII*, inoculé dans les mêmes conditions présente une volumineuse suppuration locale, qui paraît se développer, sans que l'on puisse cependant l'affirmer, aux dépens des ganglions inguinaux. Par la fistule qui se forme coule un pus assez bien lié, crémeux, qui se montre très riche en bacilles acido-résistants. Un mois après l'inoculation, cette plaie est à peu près fermée ; elle laisse cependant encore suinter une légère quantité de pus.

Après un mois et demi, la lésion locale paraît entièrement guérie ; mais l'animal qui depuis une quinzaine de jours a commencé à maigrir, dépérit peu à peu, et il succombe dans un état de cachexie deux mois après la date d'inoculation. A l'autopsie on ne retrouve pas trace de l'abcès inguinal, les ganglions sont tous à peu près indemnes, il n'existe qu'une très minime hypertrophie des groupes trachéo-bronchiques. Tous les viscères sont absolument normaux.

Telles sont, parmi plusieurs autres séries d'expériences dont les résultats se superposent à ceux que nous venons de décrire, les lésions d'hypertrophie ganglionnaire que, à l'exclusion de toute lésion viscérale, nous avons pu reproduire chez le cobaye, avec divers produits pathologiques humains.

Ces lésions s'apparentent en tous points — nous aurons à y revenir plus loin en détail — avec les lésions de la tuberculose à virus filtrant type Calmette-Valtis, et nous aurions été tentés d'identifier sans réserve nos résultats avec ceux obtenus par les auteurs précédents, si, au cours de nos expériences, nous n'avions été amenés à reconnaître l'existence d'une forme différente de la tuberculose atypique du cobaye : la forme *d'adénites suppurées* que nous allons maintenant étudier.

B. — LES FORMES SUPPURÉES DE LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE DU COBAYE

Quatre cobayes, Les *I*, *II*, *III* et *IV* constituent le point de départ de cette étude. Les deux premiers sont inoculés avec le pus d'une ostéo-arthrite tuberculeuse, prélevé par ponction de l'articulation — les deux autres reçoivent sous la peau le liquide obtenu en broyant avec du sable stérile et du sérum physiologique les fongosités prélevées au niveau des lésions articulaires au cours de l'intervention chirurgicale pratiquée par le D^r Gernez.

Le cobaye Les I, inoculé le 25 mai 1928, reçoit sous la peau de la cuisse droite 2 cc. de pus (l'examen microscopique très longtemps prolongé n'ayant pas montré la présence de bacille acido-résistant dans ce pus).

Le 2 juin, soit huit jours après, on constate la présence

au point d'inoculation d'un abcès que l'on ponctionne. Il s'agit d'un abcès aseptique, où aucun germe n'est décelable, et qui d'ailleurs va guérir spontanément en une semaine environ. Cet abcès ne s'accompagne d'aucune réaction ganglionnaire apparente du groupe inguinal correspondant, et lorsqu'il guérit, les ganglions paraissent absolument indemnes.

Pendant les mois de juin et juillet, l'animal ne présente aucune autre réaction pathologique. Son poids, qui était de 330 grammes le jour de l'inoculation, atteint 498 gr. (soit une augmentation de 178 gr.) le 24 juillet. Sa température, qui a été prise quotidiennement, reste normale.

Le 26 juillet, soit deux mois après l'inoculation, l'animal est sacrifié. L'examen des viscères, tout d'abord pratiqué, montre leur intégrité absolue. Au point d'inoculation il n'existe aucune lésion et les ganglions inguinaux ne sont pas perceptibles.

Par contre, fait capital, on trouve une hypertrophie considérable des ganglions iliaques, lombaires et trachéo-bronchiques, dont le volume varie de la taille d'une noisette pour les plus gros, à celui d'un pois pour les plus petits.

A la coupe, *un des ganglions lombaires* donne issue à *du pus* : il s'agit non pas de *caseum*, comme on serait tenté de le croire, mais de *pus franc, bien liquide* qui, examiné au microscope, apparaît comme formé presque exclusivement par des polynucléaires en grande abondance, dont quelques-uns sont légèrement altérés, mais dont la majeure partie est absolument intacte.

La coloration par le Ziehl, avec décoloration prolongée par l'acide nitrique et l'alcool, pour éviter toute erreur, montre par places *des amas* de bacilles acido et alcool-résistants ; l'abondance en est telle qu'une lame envoyée dans un laboratoire voisin pour contrôle, a pu être considérée comme provenant vraisemblablement de tuberculose cavitaire en évolution.

Les ganglions non suppurés, mais seulement hypertrophiés, présentent l'aspect terne, gris sale, que nous avons déjà signalé dans la forme hypertrophique. Mais si leur coupe ne montre trace ni de ramollissement ni de suppuration, par contre, les frottis permettent de déceler dans la pulpe de deux d'entre eux, bien que difficilement, de rares bacilles acido et alcool-résistants. Cette recherche, très pénible, a nécessité deux heures d'examen au microscope sur une même lame.

Le ganglion purulent est inclus pour examen histologique.

Les ganglions lombaires et bronchiques sont broyés et reportés sur un cobaye *Les V*.

L'histoire du *cobaye Les II* est en tous points analogue à celle du précédent.

Inoculé le 5 juin 1928 avec 2 cc. de pus prélevé à l'occasion d'une nouvelle ponction de l'articulation malade, le cobaye *Les II* ne présente aucune réaction ganglionnaire de voisinage, son état général reste excellent, sa température prise quotidiennement sera normale pendant toute la durée de l'expérience. Son poids qui est de 485 grammes le 5 juin, atteint 560 grammes le 23 juillet, soit une augmentation de 75 grammes.

Si l'on excepte l'abcès aseptique rapidement guéri du cobaye *Les I*, on voit que l'aspect extérieur des deux animaux est le même.

Ce cobaye est sacrifié le 23 juillet : ici encore, après 6 semaines d'inoculation, l'intégrité viscérale est absolue ; ici encore les seules lésions rencontrées sont des lésions ganglionnaires. Celles-ci existent au niveau des groupes bronchiques, lombaires et iliaques.

Les ganglions trachéo-bronchiques, dont l'hypertrophie est d'ailleurs modérée, sont fermes et d'aspect homogène

à la coupe. On parvient à déceler sur les frottis de rares bacilles acido-résistants, mais il faut une recherche très longue pour les découvrir. Il en est de même pour les ganglions iliaques.

Parmi les ganglions lombaires hypertrophiés, un est particulièrement volumineux. La coupe laisse échapper une quantité appréciable de pus (la moitié d'un dé à coudre environ) bien liquide, inodore, blanchâtre, nullement caséeux, identique en tous points à celui du ganglion purulent du cobaye Les I. L'examen microscopique le montre constitué par des polynucléaires dont la majeure partie est intacte ; les bacilles acido-résistants y sont par places groupés en amas très importants, et l'épreuve de contrôle d'un laboratoire voisin donne ici encore la même confirmation que dans le cas précédent.

Trois cobayes, Les VI, VII et VIII reçoivent, sous la peau, chacun 6 à 10 cmc. du liquide de broyage de ces ganglions (sans vouloir décrire ici les détails de technique qui seront résumés plus loin, nous noterons que chaque autopsie de cobayé était faite, dans le cas Les avec des instruments neufs n'ayant jamais servi antérieurement. De même les lames employées pour les frottis ou les coupes étaient toujours des lames neuves).

Les deux autres cobayes de cette première série sont inoculés un peu plus tard, le 23 juin 1928.

Les III reçoit sous la peau de la cuisse droite 4 cmc. de liquide de broyage des fongosités articulaires prélevées chirurgicalement. Le liquide inoculé se résorbe très rapidement, et ne laisse aucune trace au point d'inoculation. Sans doute les ganglions inguinaux correspondants paraissent-ils présenter un certain degré d'hypertrophie à la

palpation, mais elle est si modérée que l'on ne se considère pas autorisé à en tenir compte.

Pendant les deux mois où l'expérience sera poursuivie, le cobaye ne présente aucun autre signe pathologique : il mange bien, sa température est normale, son poids passe de 510 à 610 gr. soit une augmentation de 100 gr.

Le 20 août 1928, on sacrifie l'animal. L'autopsie confirme alors, en même temps que l'intégrité des viscères, l'absence de toute lésion au point de l'injection. Par contre, les ganglions lombaires et trachéo-bronchiques présentent une hypertrophie importante, ils sont gris et ternes. Les frottis pratiqués décèlent la présence de quelques bacilles acido-résistants, rares à la vérité, mais dont on rencontre trois ou quatre unités par lame.

Ces ganglions sont broyés selon la technique habituelle et inoculés aux cobayes IX, X et XI.

Le cobaye Les IV, inoculé le 23 juin dans les mêmes conditions que le précédent, va rester en observation durant trois mois. On constate pendant toute cette période l'existence d'une petite adénopathie, qui siège non pas au pli de l'aîne, mais tout le long de la paroi abdominale, sous forme de trois ou quatre petits nodules durs, très mobiles.

L'inoculation paraît au début avoir retenti sur l'état général du cobaye qui maigrit de 75 gr. dans les quinze premiers jours (de 500 gr. à 425 gr.). Cet amaigrissement est passager, après un mois et demi, l'animal pèse 590 gr., soit 90 gr. de plus que le jour de l'inoculation. Dans les six semaines qui suivent, l'animal augmente encore de 80 gr. environ.

Deux mois après la date d'inoculation, une cuti-réaction à la tuberculine a été pratiquée selon la technique usuelle : elle s'est montrée nettement positive.

Le 18 septembre, l'animal est sacrifié à l'Institut Pasteur en présence de MM. Boquet, Nègre et Valtis qui ont

bien voulu l'examiner avec nous. On constate l'intégrité absolue de tous les viscères, l'absence de lésion suppurée, mais, par contre, une hypertrophie ganglionnaire des plus nettes. Les frottis pratiqués se montrent d'une pauvreté extrême en bacilles, mais on parvient cependant à en déceler quelques-uns, isolés, granuleux.

Trois nouveaux cobayes XII, XIII et XIV reçoivent sous la peau le liquide de broyage de ces ganglions.

* * *

Si l'on envisage l'ensemble des résultats expérimentaux fournis par l'étude des quatre cobayes Les I, II, III et IV, on voit que tous concordent pour affirmer la nature tuberculeuse des lésions ostéo-articulaires de Les, mais que la preuve en est fournie non par la reproduction chez le cobaye de la tuberculose type Villemin, mais uniquement par l'existence de lésions atypiques. Dans les quatre cas, en effet, quelle qu'ait été la date où l'animal a été sacrifié (de 6 semaines à 3 mois après l'inoculation) on ne trouve aucune lésion viscérale, aucun tubercule; dans deux cas les lésions sont assez discrètes, au niveau du système lymphatique, pour qu'une recherche minutieuse soit nécessaire pour les mettre en évidence. Enfin, dans les deux cas où existent des lésions suppurées, leur aspect est bien particulier, car il ne s'agit nullement, comme nous l'avons déjà signalé, de caséification des ganglions, mais d'une suppuration franche.

Ces résultats confirmaient donc l'existence de la forme ganglionnaire de l'infection tuberculeuse du cobaye; mais en même temps ils établissaient la possibilité d'une forme particulière de cette tuberculose ganglionnaire, la forme suppurée riche en bacilles acido-résistants.

Sans doute on pouvait objecter la durée trop brève de

la survie de nos animaux, et soutenir que lésions constatées n'étaient que la première étape d'une infection tuberculeuse d'évolution lente.

D'autre part, s'il existait véritablement une forme purement ganglionnaire de la tuberculose du cobaye, le pouvoir pathogène du bacille de Koch que l'on y décelait était-il constant ou susceptible de se modifier ?

L'étude des cobayes Les V à Les IX devait permettre une réponse à ces différentes questions.

Les cobayes Les V, VI, VII et VIII reçoivent, comme nous l'avons vu, sous la peau, le produit de broyage des ganglions des cobayes Les I et Les II (tous deux inoculés eux-mêmes avec le pus recueilli par ponction directe de l'ostéo-arthrite). La technique employée est la suivante : les viscères et les ganglions sont prélevés avec des instruments stérilisés différents de ceux qui ont servi à l'incision cutanée. Dans toute la série des expériences des cobayes Les, les instruments utilisés ont toujours été des instruments neufs. Les organes prélevés sont placés dans une boîte de Pétri stérile, puis broyés avec du sable stérile et du sérum physiologique dans un mortier préalablement passé à l'autoclave. Le liquide de broyage obtenu est prélevé dans une seringue stérile neuve qui, ultérieurement, ne sera plus utilisée au laboratoire. L'inoculation est toujours faite sous la peau de la patte postérieure droite ; chaque animal reçoit en moyenne de 7 à 10 cc. du liquide de broyage qu'on a laissé déposer quelques minutes pour éviter dans la mesure du possible, d'injecter du sable.

Les animaux inoculés sont placés dans des cages séparées et conservés au laboratoire où ils sont examinés quotidiennement.

Le cobaye V (issu de Les I) a été inoculé le 28 juillet 1928. Quatre jours après on constate, au point où l'injec-

tion a été pratiquée, l'existence d'un abcès assez volumineux, qui entre vite en régression et a complètement disparu le 20 août sans s'être ouvert. La seule séquelle qu'on en trouve est une petite induration des ganglions inguinaux, des plus modérées. Dans le temps où se développait l'abcès, l'animal maigrit de près de 100 grammes puis son poids augmente et revient durant les mois de septembre, octobre, sensiblement le même que le jour de l'inoculation.

Le 20 octobre 1928, deux mois et demi après l'injection le cobaye V est en parfaite santé ; il mange bien, son poil est brillant. On le sacrifie et l'autopsie montre une fois encore l'intégrité absolue de tous les viscères, et cela alors que les lésions ganglionnaires du cobaye Les I, qui ont servi à inoculer Les V, étaient d'une richesse extraordinaire en bacilles acido-résistants.

Par contre, l'adénopathie inguinale que l'on percevait à la palpation se montre beaucoup plus importante qu'elle ne paraissait. Elle est formée par un volumineux ganglion qui pèse environ 2 grammes, et qui à la coupe se montre rempli d'un *pus liquide* identique en tous points à celui des ganglions du cobaye Les I : polynucléaires à peu près indemnes, nombreux bacilles acido-résistants.

En même temps on notera l'existence d'une hypertrophie très marquée des groupes lombaires et trachéo-bronchiques, mais il faut de très longues recherches pour y déceler la présence de très rares bacilles acido-résistants isolés et granuleux.

Ces ganglions, broyés suivant la technique précitée, serviront à faire un troisième passage.

Des trois cobayes VI, VII et VIII, inoculés le 26 juillet dans les mêmes conditions, avec le liquide de broyage des ganglions du cobaye Les II, seul le premier survit : les deux autres succombent le lendemain de l'ino-

culatation. Au bout d'une dizaine de jours on voit apparaître une petite adénopathie inguinale, modérée, sans qu'il y ait eu aucune réaction au point même de l'inoculation. L'animal paraît en bonne santé, son poids passe de 625 à 660 grammes en un mois, lorsqu'il succombe accidentellement le 2 septembre. L'autopsie pratiquée montrera l'intégrité des viscères et l'existence d'une hypertrophie, peu importante d'ailleurs, des ganglions trachéo-bronchiques et lombaires, et il faut deux heures de recherches pour y déceler un bacille acido-résistant.

Plus intéressantes encore à étudier sont les deux séries suivantes : Les IX, X et XI d'une part ; Les XII, XIII et XIV d'autre part.

La première est représentée par 3 cobayes inoculés, rappelons-le, avec les ganglions lombaires du cobaye Les III, ganglions hypertrophiés contenant quelques bacilles acido-résistants, mais non suppurés.

Le *cobaye Les IX* a été inoculé le 20 août 1928. Pendant deux mois, il ne présente aucune réaction locale et ce n'est que le 25 octobre qu'apparaît une adénopathie inguinale, formée de 4 ou 5 petits ganglions très durs, en grain de plomb, qui débordent d'ailleurs sur la paroi abdominale. Parmi ces ganglions, il en est un qui va se développer plus que les autres et devient très gros (une petite noisette) dans le courant de novembre, alors qu'au contraire les autres ganglions disparaissent peu à peu. Pendant toute cette période on n'observe aucune modification pathologique au lieu même de l'injection.

Au mois de février 1929, six mois après l'inoculation, cette adénopathie a notablement diminué, mais est encore assez notable de même en mars et avril, elle s'estombe progressivement, si bien que dans le courant de juillet on ne perçoit plus qu'un petit nodule dur, de consistance fibreuse, roulant sous le doigt.

Pendant toute cette période, le poids de l'animal pré-

sente des variations importantes sans raison apparente : de 590 gr. en août 1928, il passe à 700 gr. en octobre, retombe à 600 gr. en novembre, pour revenir à 720 gr. en décembre. En février 1929 il n'est plus que de 580 gr. mais en avril il remonte à 620 gr. En juillet il pèse 700 gr.

En août et septembre 1929, l'animal ne présente plus aucun signe de réaction pathologique.

Une intradermo-réaction à la tuberculine a été pratiquée en octobre 1928 ; elle s'est montrée fortement positive.

Ainsi au bout de quinze mois le *cobayes Les IX* est en parfaite santé et rien ne témoigne plus de l'atteinte qu'il a présentée quelques mois auparavant et dont font foi d'une part l'adénopathie, d'autre part les résultats des tests tuberculiniques.

D'ailleurs les lésions que présente le cobaye Les X inoculé dans les mêmes conditions, font encore mieux ressortir l'intérêt de ce cas.

Le *cobaye Les X*, en effet, a reçu le 20 août 1928 sous la peau de la cuisse droite la même quantité de liquide de broyage des ganglions de Les III. Comme le cobaye Les IX, son homologue, il ne présente tout d'abord aucune espèce de réaction locale ni voisine, et ce n'est qu'au bout de six semaines, au début d'octobre, que l'on trouve une petite adénopathie inguinale, représentée tout d'abord par trois petits ganglions durs et isolés, qui ne tardent pas à devenir plus importants. Les réactions à la tuberculine sont pratiquées à deux reprises : fin septembre, une cuti-réaction est négative ; fin octobre l'intradermo-réaction est nettement positive.

En novembre, après 3 mois d'observation, le cobaye présente une petite chaîne ganglionnaire formée de plusieurs ganglions durs, remontant le long de la paroi abdominale, et de plusieurs ganglions inguinaux dont un est particulièrement hypertrophié.

Ce ganglion inguinal est enlevé chirurgicalement le 22 décembre, soit quatre mois après l'inoculation. On constate que l'adénite est plus importante qu'il ne paraissait à l'examen extérieur, et d'autre part ce ganglion est suppuré : il est immédiatement reporté d'une part sur un cobaye Les n° XVIII et d'autre part sur un lapin.

Dix jours après l'ablation de ce ganglion suppuré, on voit se constituer au niveau de la plaie opératoire une lésion caséuse, que l'on ponctionne. On retire avec beaucoup de difficultés un liquide très épais, d'aspect caséeux, qui examiné montre de très nombreux bacilles de Koch sur un fond de débris leucocytaires où aucun élément n'est plus reconnaissable.

La fistule qui fait suite à cette ponction va laisser couler pendant une quinzaine de jours un pus épais, grumeleux, qui peu à peu se tarit, et au début de février la fistule se ferme spontanément ; le 19 février on ne trouve plus à la palpation aucune trace de cette lésion caséuse.

Pendant toute cette période le poids de l'animal présente des variations notables : de 640 gr. au jour de l'inoculation, il atteint 770 gr. le 22 décembre, jour de la biopsie ganglionnaire. Cette intervention entraîne un amaigrissement immédiat (le poids diminue de 80 gr. en 8 jours) mais qui sera vite compensé aussitôt la fistule fermée, et quand on sacrifie le cobaye fin février il pèse 730 gr.

L'autopsie montre un certain nombre de points particulièrement intéressants : tout d'abord les viscères sont absolument indemnes : foie, rate, poumons, examinés par M. le professeur Bezançon se montrent sains.

Au point où le ganglion inguinal suppuré a été prélevé et où la lésion caséuse s'était formée, on ne décèle qu'une cicatrice à peine visible, et à son côté un ganglion fibreux, mais à peine augmenté de volume.

Par contre, on trouve une hypertrophie des plus nettes

des ganglions iliaques, au nombre de 3 ou 4, qui sont jaunâtres. Ils sont conservés au Kaiserling.

De l'histoire des cobayes Les IX et X (le cobaye XI ayant succombé 24 heures après son inoculation) il faut retenir les points suivants : de deux cobayes inoculés dans les mêmes conditions, l'un vit en parfaite santé après 15 mois, n'ayant présenté comme témoignage de son infection tuberculeuse d'une adénopathie relativement discrète et une réaction positive à la tuberculine ; l'autre présentait une adénopathie en apparence analogue ; l'ablation de l'un de ces ganglions a montré l'existence d'une suppuration locale, et cette intervention a entraîné la formation d'une lésion caséuse au point traumatisé. Cette lésion qui pourtant était particulièrement riche en bacilles acidorésistants a guéri spontanément, et lorsque l'animal a été sacrifié (six mois après la date de l'inoculation) on a pu constater l'intégrité viscérale et vérifier la complète guérison de la lésion caséuse inguinale.

Les cobayes XII, XIII et XIV font partie, comme les précédents, d'une série de 2^e passage chez l'animal ; ils ont été inoculés avec le produit de broyage des ganglions du *cobaye Les IV* ; ce dernier exempt de toute lésion viscérale, avait reçu sous la peau les fongosités articulaires prélevées à l'intervention du Dr Gernez.

Le cobaye *Les XII* est inoculé le 19 septembre 1928 ; au bout de quinze jours se montre une adénopathie d'abord modérée, qui s'accroît progressivement jusqu'au 9 novembre date à laquelle l'animal succombe. Pendant cette période on observe un amaigrissement considérable : de 503 gr. le poids passe à 360 gr., et l'animal meurt cachec-

tique. Une intradermo-réaction à la tuberculine pratiquée le 31 octobre (six semaines après l'inoculation) est douteuse, mais paraît devoir être plutôt considérée comme négative. L'autopsie montre ici encore qu'il n'existe pas la moindre lésion viscérale ; la seule petite anomalie suspecte est représentée par l'existence sur le foie de 2 petites zones blanchâtres ; mais les frottis et l'examen histologique montrent qu'il s'agit d'une zone amicrobienne, sans aucune structure organisée. Par contre, l'atteinte ganglionnaire est des plus importantes ; s'il n'y a aucune lésion au lieu même de l'inoculation, dans la région inguinale on trouve trois ganglions profonds, volumineux, non suppurés, mais sur les frottis desquels existent quelques rares bacilles de Koch. De plus, au niveau du mésentère existe un gros ganglion mesurant 1 cm. 5 sur 2 cm. 5, pesant 2 gr. environ, suppuré, qui contient des bacilles en très grand nombre. A côté existent également plusieurs ganglions, de volume beaucoup plus petit, mais également suppurés. De même dans la région lombaire.

Dans tous ces groupes ganglionnaires, on peut déceler quelques rares bacilles acido résistants isolés et granuleux.

Par contre les ganglions trachéo-bronchiques ne paraissent guère atteints et les recherches les plus minutieuses ne peuvent y faire découvrir de bacilles acido-résistants.

Le cobaye Les XIII, inoculé dans les mêmes conditions que le précédent, paraît durant quatre mois indifférent à l'injection qu'il a reçue. Il ne présente à ce moment qu'une adénopathie modérée, qui, après avoir légèrement augmenté, rétrocede et disparaît. Les réactions à la tuberculine sont négatives. L'animal est sacrifié après six mois : on ne trouve ni lésion viscérale ni atteinte ganglionnaire.

Le Cobaye Les XIV, inoculé également dans les mêmes conditions que le cobaye Les XII, supporte d'emblée très

mal l'injection. Il commence à maigrir aussitôt, ne mange pas, son poil se hérissé et il meurt cachectique au bout de cinquante jours, ayant présenté entre temps une très légère adénopathie inguinale. Les réactions à la tuberculine sont négatives.

L'autopsie ne montre aucune lésion viscérale ; les ganglions lombaires et bronchiques sont un peu hypertrophiés, mais il est impossible d'y déceler de bacille acido-résistant.

* * *

Tels sont les résultats fournis par le 2^e passage du virus tuberculeux issu des lésions de la malade Les. chez le cobaye. Ils présentent un double intérêt que nous devons signaler dès maintenant : d'une part ils montrent que l'injection de bacilles très nombreux comme ceux provenant de l'inoculation des ganglions du cobaye Les V ne détermine cependant chez l'animal inoculé que des lésions ganglionnaires à l'exclusion de toute manifestation viscérale, et d'autre part qu'inversement une lésion paraissant très pauvre en bacilles acido-résistants peut cependant déterminer des lésions d'adénite suppurée richement bacillifère, comme dans le cas du cobaye Les X, sans que l'animal inoculé ne présente la moindre lésion viscérale.

Dans cette série d'expériences la survie des animaux est suffisamment longue pour que l'on puisse écarter l'hypothèse d'une tuberculose typique d'évolution lente.

L'étude de ces lésions atypiques a été poursuivie en réalisant chez l'animal un troisième passage des bacilles de l'ostéo-arthrite de Les. Les ganglions du cobaye Les V ont été inoculés à deux animaux XV et XVI ; ceux de Les X à un seul cobaye *Les XVII*.

Le cobaye *Les XV* (3^e passage, ayant reçu 4 cc. du pus de l'abcès inguinal du cobaye *Les V*) est inoculé le 2 octobre 1928. Le pus qui a servi à cette inoculation contient des bacilles acido-résistants. A cette date, ce cobaye pèse 790 gr. mais l'injection de pus entraîne un amaigrissement très rapide, et dix jours plus tard, l'animal ne pèse plus que 610 gr. A ce moment on constate chez lui l'existence d'une petite adénopathie inguinale, sous forme de 3 petits ganglions, du volume d'une lentille. Peu à peu l'animal cesse de maigrir, et bientôt commence à engraisser : le 28 octobre, 25 jours après l'inoculation, son poids est revenu à 630 grammes. Mais, à ce moment, on pratique chez lui une intradermo-réaction à la tuberculine, qui se montre très fortement positive, mais entraîne un nouvel amaigrissement : en 13 jours il passe de 650 à 510 gr. Puis peu à peu son poids va augmenter à nouveau : 575 gr. le 27 novembre, 600 gr. le 2 janvier 1929, et dès lors il va se maintenir à ce poids.

Le 22 février, 3 mois 1/2 après l'inoculation il n'existe plus que de tout petits ganglions insignifiants. L'animal est sacrifié, on trouve les lésions suivantes : adénopathie iliaque, de volume modéré, portant sur 3 ou 4 ganglions, de coloration blanchâtre ; le plus volumineux a les dimensions d'un petit haricot. Les ganglions lombaires sont légèrement tuméfiés et présentent des points nécrotiques. Enfin, il existe un gros ganglion trachéo-bronchique, qui atteint les dimensions d'un pépin d'orange et dont la coupe laisse sourdre un liquide louche.

Dans les frottis de ces ganglions on trouve des bacilles acido et alcool-résistants en petit nombre.

Il n'y a pas trace de lésion viscérale.

Le cobaye *Les XVI*, homologue du précédent, inoculé à la même date (2 octobre 1928) est encore en parfaite santé le 15 septembre 1929, après un an. On est cependant

autorisé à le considérer comme infecté par le bacille tuberculeux, sous forme atypique comme pour les animaux précédents, non seulement en raison des lésions que présente son homologue le cobaye Les XV, mais encore par suite de l'apparition chez cet animal six semaines après la date de l'inoculation, d'une hypertrophie très nette des ganglions inguinaux, ganglions qui vont persister pendant plus de cinq mois. L'un de ces ganglions a suppuré, s'est ouvert spontanément et a guéri sans fistulisation. De plus, l'intradermo-réaction à la tuberculine s'est montrée très fortement positive en décembre 1928 ; elle est devenue négative ultérieurement.

* * *

Le cobaye suivant, *Les XVII*, représente également un 3^e passage, mais provient du cobaye Les X alors que les deux précédents étaient issus de Les V. Inoculé le 22 décembre 1928, il est sacrifié trois mois plus tard sans avoir présenté de variations de poids, sans adénopathie perceptible. A l'autopsie tous les groupes ganglionnaires sont indemnes à l'exclusion des ganglions mésentériques ; cependant les recherches les plus prolongées ne permettent pas d'y découvrir de bacille acido-résistant.

Ces ganglions mésentériques sont alors reportés sur deux nouveaux animaux. Les XVIII et Les XIX, le 13 mars 1929. Quinze jours après, le 2 avril 1929, les deux cobayes succombent. Tous leurs viscères sont indemnes : du côté correspondant à l'inoculation on trouve une petite adénopathie inguinale.

Tous les autres ganglions sont indemnes.

Les ganglions inguinaux légèrement hypertrophiés sont reportés sur quatre nouveaux cobayes. Les XVIII servira à l'inoculation des cobayes XX et XXI : Les XIX sera porté sur les cobayes XXII et XXIII.

COBAYES

Cobaye I

Ponction coude Les (pus)
Sacrifié après 2 mois
330 à 498 gr.
Viscères = 0
Ganglions = ++
B. K. +++



Cobaye V

Sacrifié après 2 m. $\frac{1}{2}$
Ganglions +
B. K. +
Viscères = 0



Cobaye XV

Sacrifié
après 4 m. $\frac{1}{2}$
Intradermo +
Viscères = 0
Ganglions = +
B. K. = +

Cobaye XVI

Ganglions +
Intradermo +
Bon état
après 15 mois

Cobaye II

Ponction coude Les (pus)
Sacrifié après six semaines
Viscères = 0
Ganglions = +++
B. K. = +++



Cobaye VI

Sacrifié après 5 semaines
Ganglions ++
B. K. +
Viscères = indemnes

Cobaye VII

Meurt
après 24 h.

Cobaye VIII

Meurt
après 24 h.

Cobaye III

(Fongosités opératoires)

Sacrifié après 2 mois :

510 à 610 gr.

Ganglions ++

B. K. ++

Viscères = indemnes

Cobaye IV

(Fongosités opératoires)

Sacrifié après 3 mois :

500 à 655 gr.

Ganglions +

B. K. +

Viscères = indemnes

*Cobaye IX*Vit
après 16 mois
Intra-
dermo +*Cobaye X*Intra-
dermo +.
Lésion
inguinale =
B. K. +++
Sacrifié
après 6 mois
Viscères =
indemnes
Ganglions +
B. K. +++
La lésion
caséuse
est guérie*Cobaye XI*En
observation*Cob. XII*Sacrifié
après 3 mois.
Intra-
dermo +
Ganglions +
B. K. +
Viscères =
indemnes*Cob. XIII*Sacrifié
après 6 mois.
Aucune
lésion.*Cob. XIV*Meurt
le 50^e jour
Pas
de lésions*Cobaye XVII*Sacrifié 3 mois $\frac{1}{2}$

Ganglions +

B. K. = 0

*Cobaye XVIII*Meurt le 15^e jour
Ganglions = petits
B. K. = 0*Cobaye XIX*Meurt le 15^e jour
2 ganglions
B. K. = 0*Cobaye XX*Meurt
le 15^e jour
Ganglions +
B. K. +*C. XXI*Meurt
le 7^e jour
Pas
de lésions*C. XXII*Meurt
le 27^e jour
Ganglion +
B. K. +++*C. XXIII*Meurt
le 10^e jour
Pas
de lésions

Les cobayes *Les XX* et *Les XXI* meurent respectivement au bout de 8 jours et 15 jours, le premier sans aucune lésion autre qu'une petite adénopathie inguinale à peine notable ; le deuxième présente les lésions typiques de la pseudo-tuberculose. Dans le ganglion inguinal on décèle un bacille de Koch.

Le cobaye *Les XXIII* meurt également 27 jours après avoir été inoculé ; on ne trouve aucune lésion appréciable des viscères les ganglions renferment des bacilles de Koch.

Quant au cobaye *Les XXII* il succombe huit jours plus tard sans lésion appréciable.

L'expérience est interrompue après ce cinquième passage.

* * *

Les divers aspects que revêtent les lésions ganglionnaires de la tuberculose atypique du cobaye, type *Les*, se retrouvent encore dans la série d'expériences suivantes, que nous retracerons plus rapidement.

M. *Der* présente une ostéite du cou-de-pied, dont l'origine tuberculeuse paraît cliniquement certaine. Les fongosités prélevées à l'intervention chirurgicale faite le 8 novembre 1928 par le Dr Gernez sont inoculés à deux cobayes *Der I* et *Der II*.

Le cobaye *Der I* présente le 20 novembre, soit 12 jours plus tard, une importante réaction inguinale, sous forme d'un gros ganglion qui augmente rapidement de volume et devient suppuré. L'abcès ganglionnaire ainsi formé sera ponctionné le 12 décembre, soit un peu plus d'un mois après l'inoculation. On retire un liquide purulent, assez épais, presque caséeux, qui contient de nombreux éléments altérés à côté de quelques polynucléaires relativement

intacts. L'examen bactériologique montre que ce pus est littéralement farci de bacilles acido-résistants, et cela bien que l'examen direct des fongosités opératoires n'ait pu déceler la présence d'un seul bacille de Koch.

Cette lésion inguinale ne tarde pas à rétrocéder, et le 18 décembre elle est à peu près totalement guérie.

Ce cobaye qui pesait 390 grammes le jour de l'inoculation, voit son poids monter à 400 grammes le 18 décembre, date à laquelle il est sacrifié. L'autopsie est donc faite six semaines après l'inoculation.

Les viscères sont tous parfaitement sains ; au point où l'inoculation a été pratiquée il ne reste qu'un petit nodule fibreux, seul vestige de l'abcès ponctionné 13 jours auparavant. Les ganglions inguinaux paraissent normaux mais on trouve une très importante hypertrophie des ganglions lombaires et bronchiques, mais ceux-ci ne renferment pas de pus. Les frottis pratiqués montrent la présence de très rares bacilles acido-résistants, très difficiles à dépister.

Ces ganglions broyés sont reportés sur un cobaye Der III mais celui-ci succombe quelques jours après sans lésion apparente.

Le cobaye Der II, inoculé dans les mêmes conditions à cela près qu'il a reçu une dose plus forte du liquide de broyage des fongosités osseuses, reste durant un mois en apparence insensible à cette inoculation. Pas d'adénopathie, pas de réaction locale, pas de variations de poids. Ce n'est que le 12 décembre que l'on perçoit pour la première fois de petits ganglions dans la région inguinale, adénopathie qui s'accroît peu à peu et atteint vers le 20 décembre le volume d'un petit pois (on sent deux ganglions sensiblement pareils). Jusqu'au 12 janvier ces ganglions ne se modifient guère. Durant ce temps le poids de l'animal reste stationnaire aux environs de 440 grammes.

Pendant le mois de janvier 1929, l'hypertrophie ganglionnaire s'accroît progressivement et devient très importante. Le 20 février on sent nettement dans l'aîne deux masses, l'une très dure, ayant les dimensions d'une petite noisette, ulcérée, l'autre paraissant plus molle, mais non ulcérée, ayant le même volume. Une ponction est pratiquée dans l'une et l'autre de ces masses, mais ne ramène pas de liquide, bien que l'on ait utilisé des aiguilles de fort calibre. Pendant ce temps le poids de l'animal ne varie guère : 440 gr. le 8 novembre, 430 gr. le 11 janvier, 445 gr. le 19 février :

On pratique alors au bistouri un curettage de la région inguinale, qui ramène un tissu granuleux dont les frottis démontrent la nature tuberculeuse : les bacilles acido-résistants typiques y sont mis en évidence assez facilement, bien qu'ils ne soient pas très nombreux (Le produit du curettage va servir à inoculer un cobaye *Der IV*).

A la suite de cette intervention, le cobaye *Der II* commence à dépérir ; si la lésion locale ne se modifie pas, par contre l'animal maigrit (430, 390, 370 gr. puis enfin 340 gr.) son poil se hérisse et il succombe le 5 avril 1929 soit après une survie de cinq mois et demi.

L'autopsie ne montre pas la moindre atteinte des viscères, mais par contre les ganglions inguinaux, lombaires trachéo-bronchiques sont tous suppurés, et le pus qu'ils contiennent est constitué par des polynucléaires à peu près indemnes et de très nombreux bacilles acido et alcool-résistants.

Quant au cobaye *Der IV*, inoculé avec le pus retiré par curettage des ganglions inguinaux, il succombe en six semaines avec des lésions caséeuses des ganglions, des tubercules typiques dans tous les viscères, où le bacille de Koch est trouvé en notable quantité.

C'est dire que les animaux du 2^e passage présentent les

lésions caractéristiques de la tuberculose type Villemín, alors que ceux de la génération précédente n'ont d'autre lésion que celles de leurs ganglions, où cependant existent des bacilles tuberculeux en nombre considérable.

Si l'on confronte entre eux les résultats expérimentaux que nous venons de rapporter et si on les rapproche d'autres observations calquées plus ou moins sur un même type, dont nous avons pu réunir une vingtaine de cas personnels, et si par ailleurs on se souvient que des faits très voisins, sinon identiques, ont été antérieurement observés par différents auteurs : MM. Burnet, Legendre et Philibert, L. Kindberg... on peut établir de façon indiscutable l'existence, parmi les formes atypiques de la tuberculose du cobaye, d'une variété purement ganglionnaire. C'est l'étude des principaux caractères de cette forme ganglionnaire de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye que nous nous proposons d'envisager, avec ses particularités multiples, que nous envisagerons successivement, en subdivisant cette étude en trois paragraphes :

1^o Description des lésions ganglionnaires déterminées, en dehors de toute lésion viscérale, par inoculation au cobaye de produits pathologiques humains ;

2^o Etude histo-pathologique ;

3^o Réactions biologiques. Etude des réinoculations successives de cobaye à cobaye des lésions ainsi obtenues.

Cette description terminée — et qui sera en quelque sorte la synthèse des observations précédemment rapportées — nous envisagerons dans le 2^e chapitre l'importance de cette variété de tuberculose expérimentale pour le diagnostic de la tuberculose humaine. Enfin, dans un troisième chapitre, nous essaierons en confrontant les données anatomiques et bactériologiques avec les résultats des réinoculations, de trouver une interprétation susceptible d'expliquer les modalités atypiques de la tuberculose du cobaye.

Les différents aspects de la tuberculose ganglionnaire du cobaye.

L'atteinte du système ganglionnaire constitue l'étape initiale de la tuberculose expérimentale du cobaye dans sa forme habituelle, et Arloing a montré la progression du bacille tuberculeux dans les différents groupes ganglionnaires chez l'animal inoculé suivant un ordre toujours identique. Mais dans ces cas les lésions sont de type caséeux, et leur atteinte est toujours accompagnée de l'envahissement des viscères.

Dans la forme atypique ganglionnaire, l'atteinte des ganglions est différente à beaucoup de points de vue. Tout d'abord, et c'est là le fait capital, les viscères sont indemnes, si longue que soit la survie de l'animal. De plus, les ganglions ne sont jamais caséeux. Enfin, les divers groupes ganglionnaires ne sont pas atteints de façon constamment identique pour des inoculations faites dans une même région.

Nous étudierons donc : 1^o quels sont les ganglions atteints ; 2^o les lésions que l'on peut y observer.

Les ganglions les plus souvent atteints, ceux dont les lésions s'observent avec un maximum de fréquence, sont

les ganglions inguinaux tributaires du territoire cutané où l'inoculation a été pratiquée. Cet envahissement du groupe inguinal peut le plus souvent être perçu pendant la vie de l'animal, mais parfois seule l'autopsie la décèlera. Il est intéressant de noter que les résultats fournis par l'investigation de la région inguinale durant la vie, ne concordent pas toujours avec les renseignements fournis à l'examen anatomique : parfois cette dernière seule révèle une adénopathie insoupçonnée, et cela bien que le volume des ganglions hypertrophiés puisse être assez notable ; d'autres fois, au contraire, l'autopsie ne montre plus trace d'une atteinte ganglionnaire que l'on croyait pouvoir affirmer avant d'avoir sacrifié l'animal.

Cette contradiction apparente dans l'appréciation des modifications ganglionnaires par l'examen clinique et l'étude anatomique est d'un intérêt considérable, et peut s'expliquer aisément si l'on compare l'évolution des lésions chez plusieurs cobayes inoculés dans les mêmes conditions mais sacrifiés à des dates différentes. On voit alors en général que l'adénopathie, modérée au début progresse un certain temps, puis ayant acquis un volume assez important devient stationnaire. Son évolution ultérieure peut dès lors se faire de diverses façons : tantôt elle reste fixe et dans ces cas lorsqu'on sacrifie l'animal on trouve des ganglions dont le volume correspond bien à ce que la palpation faisait prévoir — tantôt au contraire l'adénite va regresser progressivement, pouvant finir par disparaître complètement. A cet égard, l'observation du cobaye Les X (voir p. 33) est particulièrement démonstrative : l'hypertrophie d'un ganglion inguinal est observée durant la vie et vérifiée par un curettage partiel, qui détermine à sa suite une lésion ganglionnaire locale plus importante encore. Cependant une telle lésion a pu complètement disparaître et le seul vestige de cette lésion caséuse déterminée par l'intervention sera un mince nodule fibreux à peine perceptible.

Des ganglions nettement augmentés de volume peuvent donc, après un certain temps, entrer en régression et disparaître complètement. On comprend alors que l'on puisse ne plus trouver à l'autopsie une hypertrophie ganglionnaire qui cependant a pu être des plus manifestes quelques semaines auparavant.

Inversement, lorsque l'examen clinique ne permet pas de sentir de ganglion hypertrophié dans le creux inguinal, il ne faut pas conclure de façon absolue à l'intégrité du système ganglionnaire inguinal, car dans un certain nombre d'autopsies nous avons pu constater que seul était atteint le groupe des ganglions inguinaux profonds, groupe difficilement palpable ou même impossible à percevoir à l'examen clinique.

Il est des cas cependant, assez rares à la vérité, où ni la palpation durant la vie ni l'inspection anatomique la plus minutieuse ne permettent de déceler trace d'hypertrophie des ganglions inguinaux : ces derniers sont quelquefois, semble-t-il, absolument respectés ou du moins leur atteinte est assez discrète pour passer inaperçue.

Il faut donc insister dès maintenant sur la nécessité absolue, dans cette recherche de la tuberculose atypique du cobaye, de sacrifier dans chaque série de cobayes inoculés, un animal au bout de 5 semaines environ après l'inoculation. Cette manière de procéder présente un double avantage : tout d'abord elle permet de reconnaître à cette époque l'intégrité des viscères et d'autre part elle est indispensable pour ne pas méconnaître une adénopathie profonde qui pourrait, sans ce mode d'exploration, rester méconnue.

A l'autopsie il conviendra seulement d'examiner les ganglions inguinaux, mais encore d'explorer les autres groupes ganglionnaires de l'animal. Parmi ces autres groupes, il en est dont l'atteinte est exceptionnelle, tels les ganglions axillaires, les ganglions inguinaux du

côté opposé à celui où a été pratiquée l'inoculation.

Les groupes les plus habituellement envahis sont les groupes lombaires et bronchiques et plus accessoirement les ganglions mésentériques. Dans la règle sont atteints simultanément les ganglions lombaires droits et gauches, mais il est fréquent de noter une prédominance des lésions au niveau des ganglions sous-hépatiques en même temps que les ganglions bronchiques, dont l'atteinte souvent moindre que celle des ganglions lombaires, peut cependant exister indépendamment de toute autre lésion. Cette éventualité est cependant rare, et les cas où seul un groupe ganglionnaire (lombaire ou bronchique) est hypertrophié, à l'exclusion de l'autre, sont peu nombreux.

Nous avons indiqué précédemment que la date qui nous paraît le plus propice pour sacrifier un cobaye est celle de la 5^e ou 6^e semaine qui suit l'inoculation. C'est qu'en effet si la date où les ganglions inguinaux superficiels deviennent perceptibles à la palpation est des plus variables, les résultats des autopsies pratiquées en série nous ont montré (en conformité d'ailleurs avec la majeure partie des faits cliniques) qu'il est exceptionnel de ne pas trouver d'atteinte des ganglions lombaires, bronchiques ou inguinaux profonds au bout de 5 à 6 semaines.

Si nous étudions maintenant le type des lésions que présentent ces divers groupes ganglionnaires, un premier fait mérite tout d'abord d'être noté : c'est que si tous peuvent présenter un même type anatomique, dans certains cas par contre l'aspect varie d'un ganglion à l'autre.

Au niveau de ces ganglions, deux aspects pathologiques peuvent s'observer : soit hypertrophie diffuse simple soit lésions de suppuration et il n'est pas rare de voir les groupes lombaires par exemple, simplement hypertro-

phiés, alors que les groupes bronchiques sont nettement suppurés. Il convient dès lors de noter que ce ne sont pas toujours les ganglions voisins du point d'inoculation, et par conséquent les premiers atteints, qui présentent les lésions les plus importantes. On peut voir des ganglions purulents dans la région lombaire ou trachéo-bronchique alors que les groupes inguinaux sont relativement indemnes ou seulement augmentés de volume.

Lorsqu'on examine les ganglions dont les lésions consistent en simple hypertrophie, on voit que l'augmentation de leur volume est des plus variable. Tantôt leurs dimensions dépassent à peine celles des ganglions normaux ; tantôt au contraire ils deviennent beaucoup plus volumineux. Habituellement leur taille est celle d'une grosse lentille ou d'un petit pois, mais nous l'avons vu prendre les dimensions d'une noisette.

Parfois, et c'est le cas habituel, on trouve dans une même région une hypertrophie modérée de plusieurs éléments, avec l'un d'entre eux plus particulièrement développé. D'autres fois au contraire tous les ganglions d'un même groupe présentent la même augmentation de volume. Enfin, il est des cas où un seul ganglion est hypertrophié.

L'aspect même de ces ganglions est modifié autant que leur taille. Ils ont perdu leur aspect luisant et sont devenus ternes. Leur couleur s'est modifiée. Alors que chez un cobaye sain, examiné aussitôt après que l'on a sacrifié l'animal, les ganglions, d'ailleurs très petits, sont rose vif, ici au contraire ils prennent une teinte gris sale, parfois jaunâtre, tout à fait anormale.

A la coupe, le premier fait qui frappe est la fermeté de ces ganglions ; s'ils se laissent aisément couper au bistouri, ils donnent une impression de consistance augmentée : leur tranche de section est nette et plane ; elle présente le même aspect que l'extérieur du ganglion :

elle est grisâtre, terne, et cela soit uniformément, soit avec un semis de plages plus claires, jaunâtres ou blanchâtres, qui tranchent sur le fond plus gris mais qui ont la même consistance homogène.

La pression peut faire sourdre un peu de suc ganglionnaire, mais avec une très grande difficulté et si l'on veut obtenir des frottis de ces ganglions, il faut couper une mince tranche ganglionnaire que l'on écrasera entre deux lames de verre : encore est-il nécessaire d'en préparer plusieurs avant d'en obtenir une qui soit propre à l'examen microscopique.

Les ganglions qui se présentent sous forme d'adénites suppurées ont un volume sensiblement analogue à celui des précédents ; parfois très petits, ils peuvent au contraire acquérir des dimensions plus considérables, et il n'est pas rare d'en observer dont les dimensions atteignent 2 à 3 centimètres de long sur 1 à 2 centimètres de large. Leur poids est variable ; nous l'avons vu s'élever à plus de deux grammes dans un cas ; habituellement ils pèsent environ 1 gramme.

La suppuration peut n'exister qu'au niveau d'un seul ganglion, mais bien souvent en examinant avec soin le système lymphatique de l'animal, on trouve plusieurs ganglions suppurés en des régions souvent éloignées les unes des autres.

Au premier examen, ces adénites suppurées ne se distinguent que très mal des formes hypertrophiques simples car il est rare que l'existence d'une fistule laissant le pus s'écouler attire l'attention. Cette éventualité nous a paru des plus rares ; de plus si nous avons pu dans certains cas l'observer au niveau des ganglions inguinaux, superficiels et par cela même exposés aux traumatismes, par contre jamais elle ne s'est présentée ni pour les ganglions lombaires, ni pour les groupes trachéo-bronchiques.

La surface extérieure des adénites suppurées a le même

aspect terne et lisse que nous avons décrit aux ganglions simplement hypertrophiés. Mais leur consistance est beaucoup moins ferme et il est parfois possible de sentir à leur niveau un certain degré de fluctuation (encore qu'il soit bien délicat d'apprécier un tel symptôme sur une lésion aussi peu étendue).

Quand on pratique la coupe de ces ganglions, on voit sortir de leur intérieur une certaine quantité de liquide blanc jaunâtre, épais, qui remplit la plus grande partie du ganglion.

Au premier examen, on pourrait être tenté de considérer ce liquide comme étant du caseum, mais un examen attentif montre très vite qu'il en est bien différent. Il ne s'agit pas d'une matière semi-solide, pâteuse ou grumeleuse, mais d'un liquide parfaitement fluide, paraissant même très clair, de faible densité, gris plutôt que jaune verdâtre comme l'est la matière caséuse.

La quantité de ce pus est variable : parfois on trouve une zone de ramollissement très étendue, et on peut recueillir 2 à 3 centimètres cubes de ce liquide purulent. D'autre fois au contraire la cavité creusée au centre du ganglion est très réduite et le liquide retiré en toute petite quantité. Enfin il n'existe parfois que d'infimes logettes présentant en leur centre une goutte de pus : dans ce cas la consistance du ganglion est parfaitement ferme et seule la coupe a pu montrer l'existence d'une petite zone de suppuration.

L'examen cytologique montre encore mieux l'opposition complète entre les caractères de ce pus et ceux de la substance caséuse. Alors que les frottis obtenus avec cette dernière ne présentent aucune structure histologique et que l'on n'y reconnaît aucun élément cellulaire normal (le fond de la préparation étant constitué par une substance amorphe où l'on trouve par places des fragments nucléaires à peine reconnaissables), ici au con-

traire les éléments figurés sont pour la plupart faciles à identifier. Parfois leurs altérations sont réduites au minimum ; les lames se montrent alors constituées par une masse considérable de polynucléaires intacts, voisinant avec quelques éléments moins bien conservés dont seul le noyau a persisté et également avec quelques lymphocytes. D'autres fois, quand les lésions sont au maximum, on ne trouve plus que quelques polynucléaires qui soient intacts, mais la plupart des éléments restent reconnaissables et l'on serait tenté de comparer l'aspect des lames à celui que donne un épanchement purulent à pyogène bien plus qu'à celui d'une lésion caséuse.

La paroi de ces ganglions suppurés est également bien différente de celle qui s'observe dans les lésions caséuses. Loin d'être irrégulière, déchiquetée, anfractueuse, elle est au contraire lisse et régulière, sans aucune saillie.

Son épaisseur est variable ; souvent elle est des plus réduites, ne formant qu'une mince enveloppe à une assez grande quantité de liquide purulent, parfois au contraire, comme nous l'avons vu, la coque est beaucoup plus développée que la cavité qu'elle entoure.

Son aspect est d'ailleurs variable. Parfois elle est entièrement scléreuse ; parfois au contraire il semble n'exister qu'une mince bande de tissu fibreux tapissant la cavité centrale et entourée d'un parenchyme ganglionnaire qui paraît à peu près normal.

§ 2. — Etude histologique (1).

L'étude histologique a porté sur trois cas différents : d'une part un ganglion suppuré prélevé chez un cobaye

1. Cette étude histologique a été pratiquée par notre collègue et ami J. Delarue, aide préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté, que nous sommes heureux de remercier ici.

sacrifié après deux mois d'inoculation — d'autre part sur un ganglion scléreux, pesant plus de 2 grammes, chez un cobaye sacrifié au bout de deux mois et demi — enfin sur un ganglion ayant le même aspect extérieur, mais prélevé chez un animal que l'on a laissé vivre six mois.

1° Dans le cas de l'abcès ganglionnaire, l'examen histologique montre une zone de nécrose très étendue, avec de nombreux débris nucléaires de leucocytes polynucléaires. A la périphérie se rencontrent des leucocytes en grande quantité, de nombreuses cellules rondes macrophagiques et quelques fibres conjonctives. Il n'existe aucune organisation folliculaire.

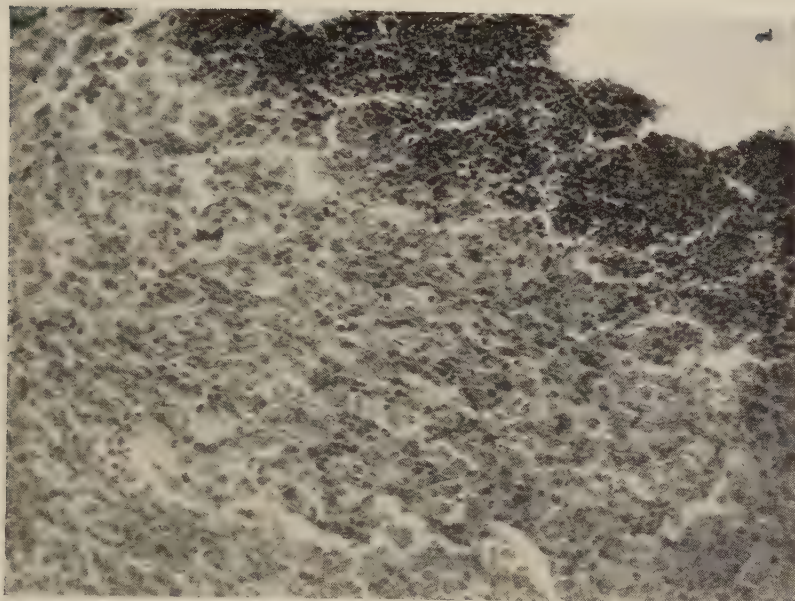
2° l'examen histologique du ganglion d'aspect fibreux prélevé chez le cobaye sacrifié au bout de deux mois et demi d'inoculation montre la présence de très nombreux nodules tuberculeux typiques — avec quelques rares plages de caséification complète ou plus souvent incomplète, entourée d'une zone d'organisation épithélioïde giganti-cellulaire, dans laquelle on rencontre une réaction conjonctive avec fibres collagènes assez importantes.

Autour de ces formations, systématisation des éléments lymphoïdes. A la périphérie du ganglion existe une coque scléreuse importante.

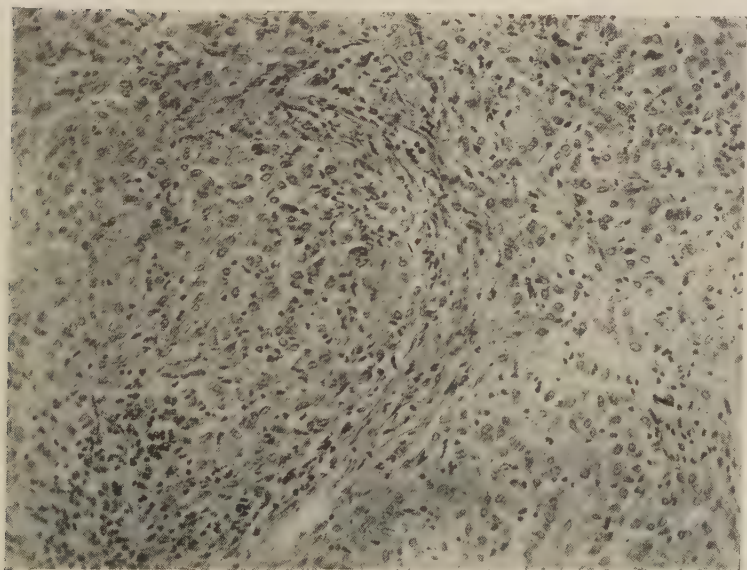
3° Enfin, quand on examine le ganglion fibreux âgé de six mois environ, on constate une destruction complète de l'architecture normale du ganglion.

Le fragment examiné est envahi par des travées fibreuses qui semblent les lobuler. Cà et là on rencontre quelques éléments lymphoïdes qui semblent les vestiges des follicules lymphoïdes du ganglion.

En quelques points, le tissu conjonctif riche en collagène semble s'organiser autour de zones dans lesquelles



Abcès à polynucléaires.



Formations nodulaires.

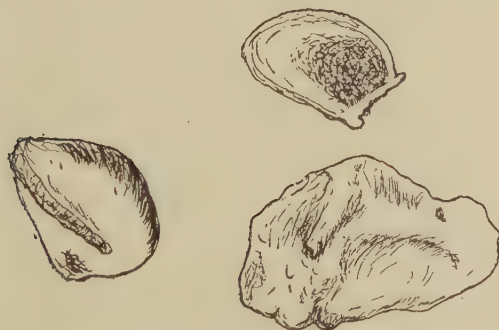
on observe une tuméfaction des cellules du réticulum ganglionnaire. Colles-ci sont volumineuses, arrondies, mais prennent souvent dans ces nodules, une forme allongée ; elles tendent à s'anastomoser entre elles : en un mot elles prennent la morphologie épithélioïde.

Dans un de ces nodules on voit en un point un plasmode multinucléé (cellule géante).

En d'autres points, il existe au centre de ces formations nodulaires une toute petite zone nécrotique, environnée de toutes parts de tissu scléreux qui paraît pénétrer la zone détruite. On peut y trouver des débris nucléaires de leucocytes polynucléaires.

En résumé : existence de formations nodulaires avec cellules épithéliales, mais avec une sclérose intense qui envahit les tissus et les remanie profondément.

Sur un autre ganglion de ce même cobaye, on trouve des lésions identiques, mais avec peut-être une persistance un peu plus importante des éléments lymphoïdes.



Tels sont les renseignements fournis par l'examen histologique : dans le cas de lésion suppurée, lésion jeune, on ne trouve que des lésions inflammatoires avec prédo-

minance de polynucléaires ; quand on examine un ganglion plus ancien où les lésions n'ont pas abouti à la suppuration, les lésions sont de type scléreux avec formations de nodules tuberculeux caractéristiques ; enfin, dans les lésions plus anciennes, le tissu scléreux prend un développement considérable et les formations nodulaires sont des plus réduites, le tissu conjonctif ayant profondément bouleversé l'architecture normale de ce ganglion.

§ 3. — Étude bactériologique de la tuberculose ganglionnaire du cobaye.

L'étude macroscopique comme les examens histologiques que nous venons de décrire, ne permettent bien souvent pas de reconnaître la nature tuberculeuse des lésions ganglionnaires que présentent les cobayes inoculés. Macroscopiquement, avons-nous dit, l'aspect est bien plus celui des abcès à pyogènes que d'un abcès froid tuberculeux, histologiquement s'il existe parfois des éléments giganto-cellulaires, ils sont des plus rares, difficiles à déceler : leur absence est même presque la règle, surtout si l'on n'envisage que les seules formes hypertrophiques. C'est dire l'importance de l'étude bactériologique de telles lésions.

Cette étude pourra être pratiquée à deux périodes différentes : durant la vie de l'animal tout d'abord, à l'autopsie ensuite. Les renseignements fournis par la ponction ou le prélèvement d'un ganglion inguinal pendant la vie de l'animal ne donnent guère de renseignements différents de ceux que fournit l'autopsie. Aussi ne retiendrons-nous pour le moment, que les indications fournies par les réactions cutanées à la tuberculine, les autres réactions biologiques n'ayant pu être pratiquées.

Au début de nos recherches, les animaux étaient

éprouvés par cuti-réaction. Dans ces conditions nous avons obtenu des résultats assez variables dont il nous a paru difficile de tirer une conclusion ferme. Par ailleurs de nombreux auteurs ayant observé les mêmes variations dans les résultats fournis par ce mode d'investigation dans les formes typiques de la tuberculose du cobaye, nous avons eu recours ultérieurement à la seule intradermo-réaction à la tuberculine, pratiquée selon la technique suivante : avec une aiguille fine pour intradermo-réaction, on injecte dans le derme du cobaye, au niveau de la région dorsale préalablement rasée, un dixième de centimètre cube d'une solution de tuberculine obtenue en diluant un centimètre cube de tuberculine brute de l'Institut Pasteur dans 9 centimètres cubes de sérum physiologique. L'animal est alors examiné toutes les 24 heures.

Les résultats obtenus sont ici encore assez difficiles à interpréter, car les diverses expériences ne donnent pas de résultats toujours superposables. Cependant, on peut admettre que dans la grande majorité des cas, les animaux qui présentent les lésions de la tuberculose ganglionnaire réagissent de façon nette à cette injection intradermique de tuberculine. De plus, bien que nous n'ayons pas fait de recherche systématique à cet égard, il semble que ce soit de la 6^e à la 8^e semaine qui suit l'inoculation que l'on obtient les réactions les plus nettes. Plus tard, on peut voir négative la réaction chez des animaux qui avaient cependant réagi de façon indiscutable à une première injection ; nous avons pu observer des animaux chez lesquels après 5 ou 6 mois l'intradermo-réaction était redevenue négative, et cela bien que l'examen bactériologique permit d'affirmer la présence de bacilles tuberculeux vivants dans l'organisme de ces animaux.

Ces faits nous paraissent susceptibles d'expliquer les cas, rares à la vérité, bien que leur existence soit indé-

niable, où la réaction reste négative, même pratiquée à plusieurs reprises, alors que cependant la palpation permet de sentir une hypertrophie des plus nettes des ganglions inguinaux. Il semble donc que l'épreuve de la tuberculino-réaction soit susceptible d'apporter un renseignement intéressant, permettant d'établir précocement l'origine tuberculeuse de ces hypertrophies ganglionnaires. Nous nous estimons autorisés à en tirer argument pour affirmer la nature bacillaire des adénopathies que présentent certains cobayes, adénopathies qui rétrocèdent quand on laisse vivre les animaux et dont on ne retrouve pas de trace si l'on sacrifie l'animal au bout de 6 à 8 mois seulement, mais une réaction négative n'autorise pas à nier l'infection tuberculeuse.

Plus intéressants et plus importants également sont les renseignements fournis par la recherche du bacille tuberculeux au niveau de ces lésions. Cette recherche doit être pratiquée de deux façons : d'une part sur frottis ou coupes des ganglions malades, selon la technique usuelle, d'autre part en réinoculant à de nouveaux cobayes les produits pathologiques suspects.

L'examen bactériologique direct ne peut porter que sur la découverte du bacille alcoolo-résistant, la seule forme du bacille tuberculeux dont on puisse reconnaître la nature sur ses seuls caractères de coloration. C'est dire que lorsque nous parlerons de présence ou d'absence de bacilles tuberculeux sur une lame, il ne s'agit que de cette seule forme acido et alcoolo-résistante du bacille.

La recherche de ce bacille donne des renseignements différents suivant les cas et l'on peut, à ce point de vue, distinguer les formes suppurées et les formes hypertrophiques simples.

Dans les formes suppurées, l'examen direct permet le plus souvent de façon aisée de déceler le bacille tuberculeux, mais il faut bien savoir qu'il n'y a pas là une loi absolue, et nous avons pu dans deux cas, voir des lésions dont la nature tuberculeuse devait être ultérieurement démontrée, ne contenir aucun bacille reconnaissable. Mais en règle on trouve des bacilles typiques, soit sous forme de longs filaments minces d'aspect homogène, soit au contraire sous forme de bâtonnets plus gros, irréguliers et granuleux.

Souvent sur les lames on peut voir à côté du bâtonnet typique des granulations isolées, alcool et acido-résistantes. Par places on ne rencontre que des amas de ces granulations.

Enfin, dans certaines préparations on peut observer des bâtonnets de teinte non franchement rouge, mais violacée, qui paraissent avoir incomplètement gardé le Ziehl et s'être recolorés partiellement par le bleu qui sert à teinter le fond de la préparation.

Le nombre des bacilles rencontrés est des plus variables, mais si dans quelques cas ils sont en petit nombre, d'autres fois au contraire leur abondance est considérable. Nous rappellerons qu'à deux reprises nous avons vu les lames présenter une telle quantité de bacilles qu'elles ont pu être considérées comme provenant de tuberculose pulmonaire cavitaires. On ne saurait trop insister sur l'existence de tels faits, sur lesquels nous aurons à revenir ultérieurement.

Si l'on s'adresse non plus aux frottis d'adénites suppurées mais aux formes hypertrophiques simples, les résultats sont assez différents, du moins en ce qui concerne le nombre des bacilles que l'on peut déceler. Alors

en effet que dans les ganglions purulents il nous a presque toujours été possible de déceler en quelques minutes un ou plusieurs amas de bacilles typiques, bien que répétons-le une fois de plus, il existe des exceptions et que certains pus puissent paraître totalement abacillaires — au contraire les recherches demandent un temps beaucoup plus long pour faire découvrir le bacille dans les lésions d'hypertrophie simple. Si quelquefois on peut avoir la chance de tomber presque d'emblée sur un petit groupe de bacilles, suffisant pour établir le diagnostic certain de tuberculose, le plus souvent il n'en est pas ainsi : il faut poursuivre les recherches pendant un laps de temps beaucoup plus long ; souvent une heure ou deux sont nécessaires pour faire découvrir les premières formes acido-résistantes. Parfois une recherche encore plus longue est indispensable, et dans une expérience il nous a fallu près de 7 heures de recherches sur les frottis d'un ganglion trachéo-bronchique, avant de dépister un petit amas de bacilles caractéristiques.

Lorsqu'on décèle des bacilles — et l'époque de choix pour cette recherche paraît être du 30^{ème} au 40^{ème} jour qui suit l'inoculation — il faudra examiner avec un soin tout particulier les régions avoisinantes de la lame : les bacilles en effet sont souvent groupés (en amas ou isolés) dans une même zone de la préparation, et il nous a paru toujours pratique pour dépister de nouveaux bacilles d'explorer minutieusement la lame *autour* du premier bacille rencontré.

Dans certains cas, par contre, malgré la longueur des recherches, nous n'avons pu déceler de bacille acido-résistant sur nos préparations, mais nous ne nous croyons pas autorisés à en nier la présence dans ces cas, non seulement parce que faute de temps nous n'avons pu prolonger les recherches assez longuement, mais encore parce

que dans ces cas où les lésions étaient apparemment abcillaires, les réinoculations nous ont montré le pouvoir pathogène du produit inoculé.

Lorqu'on compare les résultats fournis par la recherche du bacille tuberculeux dans les ganglions de cobayes inoculés à une même date, dans des conditions identiques mais sacrifiées à des intervalles variables, un certain nombre de faits particulièrement intéressants doivent être notés. Le plus souvent, en effet le premier animal sacrifié après six semaines d'inoculation présente des lésions importantes où la découverte du bacille tuberculeux est en général assez aisée. L'animal sacrifié après 3 mois d'expérience a des lésions souvent importantes, mais qui presque toujours sont beaucoup moins marquées que celle du cobaye sacrifié plus précocement. Chez l'animal que l'on laisse vivre pendant 4 mois 1/2, les lésions macroscopiques peuvent être encore notables, mais la découverte du bacille de Koch y est souvent impossible. en tous cas des plus difficiles à dépister. Enfin, chez l'animal sacrifié au bout de 6 mois les lésions macroscopiques sont des plus réduites, et la recherche du bacille tuberculeux presque toujours négative.

Sans doute n'y a-t-il rien d'absolu dans ces observations et nous avons pu observer des animaux qui, sacrifiés dans un long délai après la date d'inoculation, présentaient cependant des lésions suppurées riches en bacilles typiques, mais il n'en est pas habituellement ainsi et l'on peut dire que plus la survie de l'animal est longue, plus il est difficile de découvrir le bacille tuberculeux dans ses ganglions, tout au moins sous la forme du bâtonnet acido et alcoo-résistant.

De ce que nous venons d'exposer, il résulte que si la présence de ce bacille est habituelle, par contre il est

des cas où on ne peut le mettre en évidence. De plus, suivant les cas, les germes sont très nombreux, ou au contraire rares : nous verrons les différentes interprétations que l'on peut en donner et les conclusions que l'on peut en tirer dans le troisième chapitre de ce travail.

Pour étudier les propriétés biologiques du bacille acido et alcool-résistant que les frottis permettaient de dépister dans les lésions ganglionnaires de nos animaux, il convenait d'obtenir des cultures de ce bacille. Pour cette recherche, nous nous sommes adressés à plusieurs reprises au pus des ganglions que l'examen microscopique nous avait montré riche en bacilles tuberculeux. Lesensemencements ont été pratiqués sur différents milieux, mais principalement sur milieu de Petroff et sur milieu à la pomme de terre glycérinée. Dans chaque cas, plusieurs tubes de l'un et l'autre milieu ont été ensemencés et l'examen des tubes a été fait pendant plusieurs semaines après l'ensemencement, parfois même pendant plusieurs mois.

Dans aucun cas nous n'avons pu obtenir de cultures, pas plus que nous n'avons pu l'obtenir en ensemençant sur les mêmes milieux le produit pathologique humain qui représentait le point de départ de l'expérience.

Cependant, le pus dont la culture était impossible contenait comme nous l'avons vu, de très nombreux bacilles tuberculeux typiques, et nous verrons plus loin que ces bacilles, incapables de pousser sur les milieux habituels, étaient doués cependant d'une virulence parfois considérable, puisque dans certains cas, leur réinoculation allait provoquer chez l'animal une infection tuberculeuse généralisée et non plus seulement la tuberculose atypique ganglionnaire.

Les résultats ont été également négatifs quand nous avons essayé d'obtenir des cultures en partant non plus de lésions suppurées mais de formes hypertrophiques simples.

Bien plus féconde est l'étude des réinoculations en série pratiquées chez le cobaye à partir des lésions ganglionnaires des animaux inoculés avec le produit pathologique humain. Nous décrirons longuement les résultats obtenus, d'ailleurs variables d'un cas à l'autre, mais qui présentent un intérêt considérable tant en ce qui concerne le diagnostic de la tuberculose qu'au point de vue pathogénique.

1^o *Dans un premier groupe de faits*, le passage chez le cobaye du bacille tuberculeux de provenance humaine détermine une exaltation de sa virulence telle que la réinoculation à une deuxième série d'animaux va produire chez eux les lésions de la tuberculose généralisées type Villemin, avec atteinte de tous les viscères. Deux faits méritent d'être précisés dans ce groupe d'observations : d'une part le nombre de bacilles décelés dans les lésions des animaux inoculés avec le produit humain (1^{er} passage), d'autre part l'évolution de la tuberculose ganglionnaire de ces cobayes de 1^{er} passage.

Dans certains cas les ganglions du cobaye du groupe I qui ont servi à l'inoculation du groupe II contiennent de nombreux bacilles acido et alcool-résistants, mais d'autres fois ils ne renferment que de très rares bacilles tuberculeux, et parfois même l'examen des lames le plus minutieux n'avait guère permis d'affirmer en toute certitude la présence du germe tuberculeux. Cependant on observe dans ce dernier cas comme lorsque les lésions sont très riches en bacilles, chez les animaux du 2^{ème} passage une tuberculose généralisée qui se développe dans les

délais normaux, en 5 à 6 semaines, les cobayes présentant le chancre d'inoculation avec caséification des ganglions correspondants et lésions viscérales disséminées.

Mais alors que les animaux du 2ème passage succombent les cobayes du 1er groupe (homologues du cobaye dont les lésions ont déterminé chez le 2ème groupe la tuberculose généralisée) continuent à vivre sans trouble considérable. La réaction ganglionnaire inguinale, l'intra-dermo-réaction positive, parfois même la présence de bacilles tuberculeux dans un ganglion prélevé par biopsie permettent d'affirmer leur infestation par le bacille tuberculeux. Cependant au bout d'un temps variable, on voit leur adénopathies entrer en voie de régression, et ils guérissent de façon absolue. Si on les abandonne à eux-mêmes, ils survivront indéfiniment. Si on les sacrifie après plusieurs mois, on ne retrouve pas trace de leurs lésions initiales. S'ils succombent entre temps ou qu'on les sacrifie plus précocement, on ne trouve que des lésions ganglionnaires renfermant des bacilles tuberculeux, mais sans lésion viscérale.

C'est ainsi que dans une série d'expériences, sur 3 cobayes inoculés, l'un sacrifié après 6 semaines présente des lésions d'une extrême pauvreté en bacilles, dont la réinoculation à 2 nouveaux cobayes provoque cependant en 6 semaines une tuberculose typique généralisée à tous les viscères. Cependant des deux autres animaux inoculés en même temps, l'un sacrifié après 4 mois présente des lésions d'hypertrophie ganglionnaire modérée, contenant de rares bacilles tuberculeux, l'autre, après 7 mois, ne présente plus aucun signe de l'hypertrophie inguinale que l'on avait constatée chez lui un mois après l'inoculation il a de plus considérablement augmenté de poids.

De ces faits on est en droit de dégager la conclusion suivante : les lésions de la tuberculose ganglionnaire du

cobaye, qui vont guérir spontanément, peuvent cependant recéler des bacilles assez virulents pour que l'inoculation de ces lésions détermine une tuberculose viscérale généralisée, et cela malgré le petit nombre apparent de germes contenus dans ces lésions, de même qu'inversement, dans les lésions des animaux du premier groupe qui survivent et guérissent, on peut parfois déceler un nombre considérable de bacilles tuberculeux.

2° *Ce retour à la tuberculose typique* peut s'observer parfois, comme nous venons de le voir, dès le 2^e passage chez l'animal. Plus souvent peut-être — et l'observation de MM. Durand, Kourilski et Benda en est une des plus remarquables — ce n'est qu'après plusieurs séries d'intermédiaires que se produit ce retour à la tuberculose viscérale. Il faut souvent trois, quatre ou même cinq passages successifs chez le cobaye, avant que le bacille tuberculeux donne naissance à des lésions viscérales.

3° *Mais le plus souvent* l'inoculation à une 2^e série de cobayes des lésions ou du pus de la tuberculose ganglionnaire du cobaye, ne détermine chez eux aucune autre lésion qu'une atteinte des ganglions, qui présentent les mêmes caractères que ceux de nos formes typiques. L'observation de Les nous en fournit un exemple caractéristique : sur 4 cobayes de la 1^{re} série, deux ont des lésions ganglionnaires paucibacillaires, deux autres ont des ganglions qui sont très riches en bacilles tuberculeux. La réinoculation de ces lésions dans les 4 cas détermine chez les animaux du 2^e passage une tuberculose strictement ganglionnaire, avec tantôt des formes d'hypertrophie simple, tantôt des formes suppurées où l'on retrouve la même abondance de bacilles tuberculeux. Dans ce deuxième groupe d'animaux, certains ont été sacrifiés après six mois, et l'on n'a pu constater aucune lésion viscérale ;

d'autres vivent actuellement, après plus de quinze mois, et ne présentent aucune altération pathologique (1).

Au cours de ces réinoculations, une nouvelle particularité peut s'observer : c'est celle que présente le cobaye *Les XIV* : celui-ci succombe en effet en deux mois dans un état de cachexie extrême, mais sans lésion viscérale, avec une atteinte ganglionnaire très discrète, où nous n'avons pu déceler de bacille tuberculeux.

De tous ces faits on peut dégager la conclusion suivante : la réinoculation des bacilles que contiennent les lésions de la tuberculose ganglionnaire du cobaye ne détermine encore le plus souvent que des lésions ganglionnaires, et ce n'est que très rarement que l'on produit dès le 2^e passage une tuberculose viscérale généralisée. De même exceptionnellement on peut voir les animaux du 2. passage succomber dans un état de cachexie sans aucune localisation viscérale ou ganglionnaire.

Si l'on pratique avec les ganglions des animaux de la 2^e série des passages successifs chez un 3^e groupe, puis un 4^e, etc..., on peut observer les mêmes éventualités que dans le cas précédent : parfois retour à la tuberculose type Villemin, au 3^e, 4^e ou 5^e passage suivant le cas, tantôt uniquement production de tuberculose ganglionnaire. Mais deux nouveaux modes de réaction de l'animal peuvent alors s'observer :

1. Une particularité importante mérite d'être signalée ici, car nous aurons à l'interpréter ultérieurement : le cobaye *Les II* présente une adénite suppurée riche en bacilles : cependant les animaux réinoculés avec ses ganglions n'ont présenté qu'une simple hypertrophie ganglionnaire, paucibacillaire. Inversement le cobaye *Les III* atteint d'adénite hypertrophique simple, a donné naissance chez un des cobayes réinoculés avec ses lésions à une importante suppuration ganglionnaire. De même pour le cobaye *Les IV*.

Ainsi une lésion riche en bacilles, suppurée, peut ne reproduire qu'une adénite hypertrophique, et inversement une lésion d'hypertrophie simple paucibacillaire peut déterminer chez les animaux réinoculés, une tuberculose ganglionnaire suppurée.

a) Parfois après plusieurs passages successifs, les animaux cessent de réagir à l'inoculation des ganglions de la série précédente, et cela quelle que soit la dose injectée et le mode d'inoculation.

b) Parfois le mode de réaction change et la production de lésions ganglionnaires ou viscérales fait place à l'apparition d'un syndrome de cachexie sans lésion viscérale, avec adénopathies minimes dont la nature tuberculeuse ne peut être affirmée (bien qu'il soit logique de l'admettre) car on ne peut y déceler de bacille tuberculeux et leur réinoculation, capable de tuer en quinze jours les nouveaux animaux, ne provoque chez eux ni lésions viscérales ni hypertrophie ganglionnaire.

Il convient de rapprocher de tels faits expérimentaux d'une donnée clinique bien établie : l'existence d'un syndrome de cachexie sans lésion susceptible de l'expliquer, amenant la mort, que l'on observe parfois chez les nouveau-nés issus de mère tuberculeuse. Un rapprochement semble devoir être établi entre ces faits cliniques et les données expérimentales que nous avons observées, sans que l'on puisse cependant préciser le rapport qu'ils peuvent présenter.

Nous avons vu précédemment — cas du cobaye Les XIV — que la mort par cachexie inexpliquée peut se voir dès le 2^e passage chez l'animal. Il n'est pas interdit de supposer que l'inoculation directe de produits pathologiques humains ne puisse lui donner naissance, et sans doute existe-t-il à côté de la forme ganglionnaire que nous étudions, une autre variété de tuberculose atypique du cobaye : la forme cachectisante.

Nous serons brefs en ce qui concerne l'examen bactériologique des ganglions des animaux des 2^e, 3^e, 4^e passages.

Tantôt, et cela paraît l'éventualité la plus fréquente, ces ganglions renferment des bacilles acido et alcoolo-résistants typiques, mais en petit nombre. Plus les passages sont nombreux, plus il devient difficile de déceler le bacille tuberculeux (sauf dans les cas où l'on reproduit la tuberculose type Villemin) et cela bien que le pouvoir pathogène de ces lésions puisse être tel que les animaux succombent cachectiques en 15 à 20 jours.

En outre comme pour les animaux du premier passage, plus la survie est longue, plus difficile est la découverte du bacille tuberculeux : aussi faut-il en règle sacrifier un animal de chaque série après un mois $1/2$ d'inoculation.

L'intérêt de telles constatations réside non seulement dans les notions nouvelles qu'elles peuvent apporter à l'étude du bacille tuberculeux, mais encore dans le fait que leur application à l'étude de divers produits pathologiques humains permet d'établir leur origine tuberculeuse qui serait restée hypothétique si l'on avait dû s'en tenir aux données classiques de la tuberculose expérimentale du cobaye.

CHAPITRE II

§ 1. — Formes atypiques de l'infection tuberculeuse du cobaye et lésions scrofuleuses.

Nous avons rappelé au début de ce travail combien longtemps ont été ignorés et même niés les rapports entre les lésions scrofuleuses et la phtisie. Laënnec avait sans doute signalé la fréquence des écrouelles dans le passé des phtisiques, mais sans leur assigner une origine commune et quand plus tard s'édifièrent les premiers travaux anatomo-pathologiques importants, Broussais, Virchow... crurent pouvoir affirmer l'opposition entre les lésions de scrofule et celles de la tuberculose. Même l'histologie pathologique n'eût pas réussi à identifier les deux ordres de lésions et ce n'est qu'après les découvertes de Villemin puis de Koch que les lésions de scrofule furent reconnues d'origine tuberculeuse. Mais en réalité, à y regarder de plus près, on est obligé de reconnaître que bien souvent font défaut les arguments bactériologiques qui permettent d'affirmer l'origine tuberculeuse de ces lésions. Un des faits qui ont depuis longtemps frappé les bactériologistes, et dont l'interprétation reste discutée, est la difficulté extrême que l'on rencontre pour déceler des bacilles acido-résistants dans les pus d'abcès froids. Alors que dans des liquides séro-fibrineux, tels ceux de la méningite tuberculeuse, on parvient, en utilisant une technique appropriée, à déceler dans presque tous les cas le bacille de Koch, au contraire il est très souvent impos-

sible, si patientes que soient les recherches, de le découvrir dans les liquides caséeux provenant d'ostéo-arthrites, de gommes... Et la nécessité d'inoculer de tels liquides caséeux au cobaye pour en démontrer l'origine tuberculeuse est une notion bien classique.

Sans doute dans certains cas, cette inoculation donne un résultat en tous points semblable à ceux que l'on obtient avec des crachats de phtisiques ou une culture de bacille tuberculeux. Mais ces résultats sont loin d'être constants et bien souvent l'animal paraît supporter sans réaction aucune l'inoculation de ces liquides caséeux. Sans doute faut-il bien connaître les différences que nous avons déjà rappelées plus haut, entre l'inoculation des lésions phtisiques et celle des lésions scrofuleuses, ces dernières déterminant chez le cobaye une tuberculose à marche plus lente, n'aboutissant souvent à la mort qu'après 6 mois, un an ou un an et demi avec des lésions surtout scléreuses et des cavernes pulmonaires : mais souvent cette tuberculose d'évolution lente ne s'observe pas non plus, et l'inoculation paraît n'avoir en rien agi sur l'animal inoculé.

Le nombre de ces cas où l'inoculation est en apparence négative est très important, et l'on sait qu'en pratique c'est plus sur les caractères cliniques et évolutifs que sur des résultats expérimentaux que repose le diagnostic de l'origine tuberculeuse des lésions scrofuleuses. Mais si pratiquement on est en droit de faire abstraction d'un résultat négatif, quand en clinique toutes les présomptions sont en faveur d'une origine tuberculeuse, par contre la démonstration scientifique de la nature tuberculeuse d'une lésion exige toujours la présence du bacille tuberculeux ou des résultats expérimentaux positifs.

De plus, le caractère négatif de bien des inoculations de lésions scrofuleuses, ou tout au moins leur évolution atypique, posait deux problèmes importants : comment expliquer que dans certains cas où l'on pensait pouvoir

affirmer la présence du bacille tuberculeux, aucune démonstration n'en était possible? et d'autre part, à quoi tenait le caractère atypique des lésions de tuberculose du cobaye par inoculation de produits scrofuleux?

Parmi les différentes interprétations qui furent invoquées pour expliquer ces faits, deux restent surtout en présence : l'une estime qu'il faut invoquer une virulence plus ou moins grande des divers bacilles tuberculeux, suivant la lésion dont ils sont issus, l'autre au contraire fait jouer le rôle prépondérant, sinon exclusif, au nombre des germes inoculés : l'infection par de nombreux bacilles entraînant une tuberculose viscérale rapidement mortelle pour le cobaye, alors que l'inoculation d'une toute petite quantité de bacilles n'entraînerait que des lésions à marche lente, favorisant le développement de lésions scléreuses, avec possibilité de cavernes. Enfin, une inoculation d'un nombre infime de bacilles pourrait ne donner lieu à aucune manifestation pathologique.

Nous avons, à plusieurs reprises, inoculé des liquides purulents ou nettement caséux provenant de lésions diverses de scrofule : abcès froids, gommes cutanées, ostéites, arthrites tuberculeuses, synovites... Si dans certains cas les animaux ont succombé dans les délais habituels avec des lésions de tuberculose viscérale généralisée, par contre dans un certain nombre d'observations les animaux n'ont présenté aucune lésion pathologique et, sacrifiés à des intervalles parfois considérables (plus d'un an après l'inoculation) paraissaient absolument sains. Enfin plusieurs fois l'inoculation a donné naissance à la forme bien particulière de tuberculose ganglionnaire du cobaye : ce sont ces cas, dont nous pouvons rapporter trois faits personnels que nous étudierons surtout, car non seulement ils présentent un intérêt au point de vue diagnostic, mais encore ils permettent dans une certaine mesure

d'élucider les différences que présentent suivant les cas les animaux inoculés avec des produits tuberculeux.

De nos trois cas, l'un concerne un abcès froid ; le deuxième une ostéite ; le troisième une arthrite fongueuse.

Nous serons assez rapide sur cette dernière observation, dont nous rappellerons l'histoire clinique (intéressante à bien des points de vue) et dont nous ne ferons que résumer les renseignements obtenus par inoculation au cobaye : ceux-ci ont été en effet longuement rapportés dans le premier chapitre de ce travail (observation **Les.**) et nous ont permis d'établir l'existence de la forme suppurée de la tuberculose ganglionnaire du cobaye.

L'observation clinique a été d'ailleurs publiée antérieurement, dans deux notes concernant l'étude du rhumatisme tuberculeux (1).

L... Simonne, âgée de 15 ans, entre salle Laënnec le 10 mars 1928 pour douleurs articulaires occupant les membres supérieurs, ayant débüté un mois auparavant.

Le début est lent, progressif, marqué par une gêne des mouvements du coude gauche qui s'accroît peu à peu.

Au bout d'une huitaine de jours, la douleur est devenue assez intense, sous forme d'élancements d'abord. Intermittente au début, elle devient permanente, présentant des paroxysmes qui durent quelques minutes.

La douleur irradie vers l'épaule gauche et vers les doigts, sous forme de fourmillements et de crampes, avec par moments sensations de brûlures.

Localement, au dire de la malade, il y aurait eu une tuméfaction notable, avec augmentation de volume progressive et assez importante pour déformer le coude. Les mouvements spontanés étaient douloureux : de même la pression. La peau de la région articulaire était rouge, lui-

1. G. Paiseau et V. Oumansky. Soc. Méd. des Hôpitaux : *Annales de Médecine*, juillet 1929.

sante et notablement plus chaude que les parties voisines.

En même temps, la température de la malade s'élève à 38° tous les soirs, avec faible rémission tous les matins (37°7 à 37°8). Elle note une anorexie légère, sans autre trouble digestif, un léger amaigrissement. Ses règles cessent à cette date (elle était régulièrement réglée depuis un an) et ne reviendront qu'après 4 mois.

La malade ne tousse ni n'expectore : ces accidents étant survenus au préventorium du Glandier, elle peut être examinée aux rayons X. On ne note rien d'appréciable du côté de l'appareil pulmonaire.

Les manifestations articulaires du coude gauche durent une quinzaine de jours, allant en s'atténuant progressivement. Le 25 février elle ne ressent plus aucune douleur ; son coude gauche a repris son aspect normal.

Mais le lendemain apparaissent des douleurs en tous points comparables à celles de la première atteinte, mais siégeant *au coude droit*. Elles augmentent d'intensité et ne tardent pas à s'accompagner de tuméfaction avec rougeur et chaleur locale. Le coude droit reproduit exactement, dit la malade, l'aspect de ce qu'avait été le coude gauche.

En 8 à 10 jours, tout s'amende et la guérison locale paraît complète. Les mouvements redeviennent entièrement normaux.

Mais cette accalmie n'est que passagère.

Le 7 mars les douleurs réapparaissent dans le coude gauche (libéré depuis une quinzaine de jours) ne durent que deux à trois jours et se localisent à nouveau sur le coude droit.

C'est à ce moment que la malade est admise à l'hôpital Tenon.

Elle se plaint de douleurs très vives au niveau de l'articulation du coude droit, douleurs très vives, à paroxysmes surtout nocturnes qui empêchent tout sommeil. Elles irradient à toute l'étendue du membre supérieur. Les mouvements de l'articulation sont des plus limités et très douloureux.

L'examen montre une grosse augmentation de volume de

cette articulation, complètement déformée, avec effacement de tout relief osseux. La peau est rouge, luisante, chaude au toucher. La palpation est douloureuse sans point particulièrement sensible.

On ne décèle pas d'adénopathie épitrochléenne ni axillaire.

Du côté opposé, les signes articulaires sont réduits au minimum. C'est à peine si l'on peut noter une légère tuméfaction, siégeant au niveau des parties latérales de l'articulation, avec une teinte de la peau légèrement plus rosée que dans les régions voisines. La palpation est indolore, les mouvements spontanés ont gardé toute leur amplitude.

L'examen de la malade montre encore à deux travers de doigt au-dessus du coude gauche, la cicatrice d'une fistule bacillaire qui remonterait à la première enfance et tout à son voisinage une cicatrice plus récente, séquelle d'une fistule soignée à Berck deux ans auparavant.

Au pouce droit, on remarque la cicatrice d'une spina ventosa également traitée à Berck.

Enfin, au niveau de l'os malaire du côté droit, cicatrice bacillaire remontant à plusieurs années.

En même temps que ces signes articulaires, on note une élévation thermique à 38°5. Anorexie. Amaigrissement léger.

L'examen des poumons ne décèle rien d'anormal.

En raison de l'intensité des phénomènes douloureux et de l'importance des manifestations articulaires, le traitement salicylé est prescrit à la dose de 8 grammes par 24 heures. Presque aussitôt les phénomènes douloureux s'amendent, la température redevient normale. En une semaine, les phénomènes inflammatoires s'atténuent pour disparaître presque complètement. L'articulation a repris son volume normal, la palpation en est indolore. Tous les mouvements ont repris une amplitude normale.

Entre temps, à la suite d'une contusion légère, la malade présente une tuméfaction modérée au coude gauche, sans grande douleur ni réaction fébrile, qui disparaît en 48 heures sous l'influence de compresses humides.

Le 23 mars la malade semble complètement guérie, quand brusquement et sans cause apparente apparaît au niveau du coude droit une nouvelle tuméfaction assez marquée, siégeant au niveau de l'articulation dont elle limite les mouvements. Peu de douleurs, très léger mouvement fébrile.

La ponction exploratrice montre un pus épais, crémeux, inodore. L'examen microscopique le montre formé de polynucéaires sans germes visibles. Un ensemencement est pratiqué sur gélose et bouillon peptoné. Deux cobayes sont inoculés (inoculation sous-cutanée).

Les phénomènes locaux vont diminuer assez vite après la ponction, mais sans disparaître complètement. Puis les mêmes manifestations atteignent le coude gauche. Une ponction pratiquée donne un pus identique à celui retiré du côté opposé.

L'examen radiographique des deux coudes est pratiqué : il montre des lésions discrètes d'ostéite.

Le 5 juin, on opère la malade. Voici le compte-rendu opératoire :

1° Curettage d'un foyer d'ostéite bacillaire siégeant au niveau de l'épicondyle du côté gauche. Cavernes osseuses. Mèche de drainage.

2° Curettage d'un foyer d'ostéite bacillaire siégeant sur l'extrémité inférieure de l'humérus droit. Fermeture aux crins.

Au cours de l'intervention, du pus est prélevé aseptiquement au niveau du foyer d'ostéite de l'humérus droit. Il est examiné directement (ex. négatif), ensemencé sur milieu de Petrof (sans résultat) enfin inoculé à deux cobayes.

Après l'intervention, suppuration prolongée du coude gauche. La malade est traitée alors par l'antigène méthylique de Nègre et Boquet.

En août, amélioration très importante.

En octobre : il ne persiste qu'une très légère fistule au niveau du coude gauche, donnant un suintement léger.

Les mouvements de l'articulation sont entièrement normaux.

Excellent état général.

Des résultats expérimentaux nous ne ferons que rappeler rapidement les caractères principaux : quinze mois après l'inoculation, les cobayes que l'on a abandonnés à eux-mêmes ne présentent aucune lésion apparente, ont engraisé et apparaissent entièrement sains. Ceux des animaux qui, inoculés dans les mêmes conditions, ont été sacrifiés entre temps, mais dans des délais variant de six semaines à six mois, ont présenté presque tous une atteinte importante de leur système lymphatique, à l'exclusion de toute lésion viscérale, et dans les ganglions malades le nombre de bacilles décelés sur les frottis est dans certains cas considérable. Nous rappellerons ici que le cobaye Les X présentait, 4 mois après le jour de l'inoculation, une adénopathie inguinale importante, dont un ganglion suppuré du volume d'une noisette a été prélevé : à la suite de cette intervention une lésion caséuse s'est faite au point traumatisé, dont le pus contenait en grande abondance des bacilles acido-résistants et alcool-résistants — et cependant, *cette lésion a guéri* spontanément et lorsque deux mois après on sacrifie l'animal, celui-ci est en parfaite santé : il pèse 720 grammes contre 640 gr. six mois avant (date de l'inoculation) et à l'autopsie on est frappé d'une part de l'intégrité viscérale absolue — de la présence de gros ganglions lombaires et médiastinaux où l'on peut déceler des bacilles acido-résistants — enfin de la guérison complète de la lésion inguinale caséuse ; seul un petit nodule fibreux à peine visible indique la place de l'ancienne adénite suppurée.

Dans *l'observation de Der*, il s'agit d'une ostéite sans lésions articulaires, survenue chez un malade de 38 ans qui depuis 1919 présente des accidents articulaires.

En 1919, hospitalisé à l'hôpital militaire de Nantes pour rhumatisme. Douleurs à début progressif avec impotence fonctionnelle atteignant successivement le cou-de-pied, le genou des deux côtés et enfin la nuque. Articulations gonflées, mais pas rouges, très douloureuses, fièvre, sueurs, pas d'angine, pas d'amaigrissement.

Ces arthralgies ont été traitées par le salicylate de méthyle et le salicylate de soude d'évolution longue, elles ont cessé peu à peu (durée 6 mois).

En 1920, 1921, 1922, peu de douleurs, petites poussées douloureuses dans les cou-de-pieds et les deux genoux, influencées par le temps humide.

En 1926, douleurs assez vives dans le pied droit et les deux genoux, non au pied gauche.

En 1927 (février) pleurésie gauche, soigné à Tenon, salle Monthyon, ponction (1 litre) : durée 1 mois avec fièvre oscillante entre 38 et 40, sorti sur sa demande il reste au repos chez lui, et recommence à travailler en août.

En février 1928, poussée douloureuse dans le pied gauche, gênant la marche qui a duré 15 jours puis a cessé.

En mars 1928 : reprise de la douleur dans le pied gauche avec gonflement, apparition d'une tuméfaction au côté externe du pied, s'ouvrant spontanément en laissant écouler du pus et du sang.

Depuis, état stationnaire.

Le 20 octobre 1928, douleur assez vive dans le cou-de-pied gauche à maximum nocturne avec secousses musculaires réveillant le malade la nuit

Impotence fonctionnelle assez marquée : mouvements de flexion et d'extension limités, mouvements de latéralité douloureux. La marche est très pénible.

Inspection. — Gonflement circulaire du cou-de-pied, peau blanche avec circulation veineuse collatérale, saillies malléolaires disparues, disparition de la concavité du tendon d'Achille.

A la région postéro-externe tuméfaction, peau rouge, fistule assez haut située à bords violacés, décollés, laissant échapper un peu de sérosité.

Palpation. — Léger œdème, sous la malléole externe masse saillante, peu douloureuse, légèrement fluctuante, douleur légère au-dessous de la malléole externe, douleur vive à la pression de la malléole interne.

Le reste du pied n'est pas douloureux.

Adénopathie inguinale.

Etat général. — Le malade a beaucoup maigri depuis sa pleurésie, actuellement état stationnaire, ne tousse pas, ne crache pas.

Fièvre oscillante entre 37° et 37°8.

Sueurs nocturnes.

Ici encore l'étude expérimentale est particulièrement intéressante : deux cobayes (Der I et Der II) reçoivent sous la peau le 8 novembre 1928, 5 centimètres cubes du liquide de broyage des fongosités prélevées à l'intervention chirurgicale par le Dr Gernez.

Le *cobaye Der I* présente 10 jours plus tard une adénopathie inguinale qui va en augmentant peu à peu et devient très importante le 27 novembre : la ponction de ce ganglion ramène un liquide très épais, de consistance intermédiaire entre le pus et la substance caséeuse, où l'on décèle de nombreux bacilles acido-résistants.

Ce ganglion ne tarde pas à entrer en régression, et six semaines après l'inoculation il n'en reste presque aucune trace ; l'animal est alors sacrifié et l'on vérifie la guérison de l'abcès local, complète, l'intégrité viscérale absolue, enfin l'existence d'hypertrophie des ganglions lombaires et bronchiques où l'on peut déceler quelques rares bacilles tuberculeux typiques.

Le *cobaye Der II*, inoculé à la même date, mais avec une quantité plus grande du liquide de broyage des fongosités opératoires (8 cc. au lieu de 5 cc.) ne présente au début qu'une réaction ganglionnaire minime. Ce n'est que vers le milieu de février, soit *trois mois* plus tard que

l'hypertrophie des ganglions inguinaux devient appréciable : ceux-ci atteignent les dimensions d'une petite noisette, et l'un d'eux est ulcéré. La ponction n'ayant pas permis d'en retirer de pus, on fait un curettage au bistouri, qui ramène un tissu granuleux dont les frottis montrent la nature tuberculeuse (présence de bacilles acido et alcool-résistants en petit nombre).

Le 5 avril 1929, soit cinq mois après l'inoculation, l'animal meurt. Ici encore on ne trouve aucune lésion viscérale, mais des ganglions inguinaux, lombaires et trachéo-bronchiques tous suppurés (il s'agit non de caseum, mais de pus à polynucléaires bien conservés) où l'on décèle d'assez nombreux bacilles tuberculeux.

La réinoculation de ces ganglions détermine chez les animaux de 2^e passage, une tuberculose généralisée typique.

Dans ce cas encore, comme nous venons de le voir, l'inoculation de fongosités provenant d'une ostéite du pied (la totalité du produit de curettage ayant été inoculée aux deux cobayes) n'a donné lieu à aucune lésion viscérale et si les animaux n'avaient été surveillés régulièrement et si on les avait sacrifiés au bout de six semaines, l'origine tuberculeuse de la lésion osseuse de Der n'aurait pu qu'être soupçonnée sans qu'on en puisse donner la preuve.

Dans la troisième observation, il s'agit d'un liquide purulent presque caséeux provenant de la ponction d'un abcès froid costal, dont l'examen direct n'a pu faire déceler de bacilles tuberculeux.

Deux cobayes reçoivent chacun 6 cc. de ce pus sous la peau de la patte droite.

Le cobaye AF. I succombe au bout de 24 heures.

Le cobaye AF. II présente environ un mois après l'inoculation un ganglion inguinal assez volumineux qui peu à

peu augmente de volume. Il atteint son maximum vers le 3^e mois qui suit l'inoculation, puis reste stationnaire et commence à régresser. Les ganglions sont durs, fermes ; il existe non seulement une hypertrophie des ganglions de la région inguinale droite, mais aussi de ceux du côté gauche et même de petits ganglions axillaires.

Quatre mois après l'inoculation, l'animal qui paraît en excellent état est sacrifié. Tous les viscères sont indemnes et si la rate paraît un peu augmentée de volume, les frottis, les coupes et la réinoculation montrent qu'elle n'est pas atteinte par le processus tuberculeux.

Les seules lésions que l'on puisse déceler consistent en hypertrophie des ganglions, considérable en ce qui concerne les groupes inguinaux droits, plus modérée pour les ganglions lombaires et inguinaux gauches, comme pour les groupes axillaires et trachéo-bronchiques. L'examen microscopique ne peut y déceler de très rares bacilles tuberculeux (trois seulement sont vus sur une lame) qu'après deux heures de recherches,

Trois cobayes, AF. III, AF. IV et AF. V, sont réinoculés avec le produit de broyage des ganglions précédents. Le *cobaye AF. III* présente une importante adénopathie inguinale bilatérale qui regresse et sept mois après l'inoculation paraît en santé parfaite.

Le *cobaye AF. IV* sacrifié après six semaines ne présente qu'une adénopathie très modérée, sans lésion viscérale aucune. Sur les frottis des ganglions on ne décèle pas de bacille tuberculeux. Le cobaye AF. V présente une adénopathie inguinale importante (comme AF. III) qui va atteindre son maximum au bout de 2 mois et demi et dès lors rester stationnaire. Après 4 mois, l'animal est sacrifié, on trouve une volumineuse adénopathie inguinale, lombaire et mésentérique, mais avec intégrité des viscères.

Ces ganglions sont broyés et servent à la réinoculation de deux cobayes AF. VI et AF. VII.

Le cobaye AF. VI présente une réaction inguinale assez importante six semaines après l'inoculation, puis cette adénopathie régresse et quand l'animal est sacrifié au bout de trois mois, il ne présente qu'une très légère augmentation de volume de ses ganglions médiastinaux.

Par contre le cobaye AF. VII a présenté une adénite inguinale considérable, qui au bout de deux mois s'ouvre spontanément ; il s'en écoule un pus épais, contenant d'assez nombreux bacilles tuberculeux. En quinze jours *la plaie se ferme*, mais l'animal maigrit de plus en plus et succombe trois mois après l'inoculation : on trouve alors un abcès inguinal assez volumineux riche en bacilles tuberculeux, mais tous les viscères et tous les autres groupes ganglionnaires sont indemnes.

Telles sont nos trois observations personnelles de tuberculose ganglionnaire reproduite chez le cobaye par inoculation de produits scrofuleux. D'autres cas analogues ont pu être observés par différents expérimentateurs.

Nous rappellerons tout d'abord un fait des plus intéressants observé par MM. Legendre et Philibert (1), concernant une femme atteinte d'ostéo-périostites suppurées qui durant deux années consécutives, avaient frappé tous les os du corps (cubitus, tibia, frontal...) ostéopériostites qui toutes guérissent et dont « ils purent surprendre la nature tuberculeuse atténuée, l'inoculation du pus qui renfermait de rares bacilles décelables à l'examen direct, ayant déterminé chez l'animal une tuberculose ganglionnaire locali-

1. A. Philibert, *Titres et travaux scientifiques* (Masson, 1, 1926).

sée mais certaine et inoculable en série, fait remarquable, la réinoculation des ganglions de chaque cobaye au suivant ne provoquant encore qu'une tuberculose régionale ganglionnaire ».

M. Burnet (1) d'autre part a relaté plusieurs observations analogues. L'une est celle d'un garçon de 17 ans, atteint d'arthrite de la 3^e articulation métacarpo-phalangienne dont le liquide de ponction, louche, est inoculé à deux cobayes (un bacille acido-résistant a été vu à l'examen direct). Ces cobayes « n'ont pu être conservés assez longtemps, soit parce que morts ou parce que sacrifiés car ils étaient devenus trop maigres et que l'on voulait prélever leurs petits ganglions inguinaux. Des séries de passage ont été faites. Jamais on n'a pu tuberculiser le cobaye, même après plusieurs mois et jamais on n'a pu cultiver le liquide inoculé (conservé 7 mois). Un des cobayes, après l'inoculation, a un *petit ganglion inguinal* que l'on prélève et où l'on voit des *bacilles acido-résistants*. La culture en est impossible. L'inoculation à un macaque reste négative ».

Dans le cas de *Laf*, 20 ans, l'inoculation est faite avec le liquide purulent d'un ganglion carotidien, où un examen prolongé a décelé un bacille typique. Le cobaye présente une petite adénopathie inguinale dont les frottis contiennent des bâtonnets alcool et acido-résistants. Les viscères sont indemnes. Le ganglion est reporté sur un cobaye et sur un macaque qui, 4 mois après, sont indemnes.

Dans le cas de *Mark* l'inoculation est faite avec le pus du pansement d'une lésion cutanée tuberculeuse, ainsi qu'avec un fragment de peau. Après quelques semaines, les

1. Burnet, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1912, t. XXVI, p. 878.

cobayes ont de *petits ganglions bacillifères* qui rétrocedent vite. Au bout de 5 et 8 mois, aucune lésion appréciable. Deux nouvelles inoculations sont négatives. Un macaque n'a rien après 5 mois.

Enfin chez *Del*, c'est un *fragment de lupus* qui sert à inoculer 2 cobayes. L'un meurt au bout de six semaines, sans lésion viscérale ni autre visible, l'autre après quatre semaines a un ganglion inguinal de la taille d'un grain de chénevis que l'on reporte sur un autre cobaye. Ce dernier, après cinq mois, a un petit ganglion dont une partie est prélevée. On y voit des bacilles qui sont moins rares que dans la grande majorité des pus qui tuberculisent le cobaye.

L'ensemencement de ce ganglion sur milieux usuels ne donne naissance à aucune culture.

Le cobaye est sacrifié six mois et demi après l'inoculation. Il présente un ganglion inguinal minuscule, un ganglion mésentérique qui renferme des bacilles acido-résistants et une granulation pulmonaire. Ces ganglions sont reportés sur un autre cobaye qui malheureusement meurt d'infection étrangère à la tuberculose, et sur un cynomolgus qui au bout de cinq mois ne présente aucune lésion au point d'inoculation ni aucun ganglion.

Enfin, plus récemment MM. Ravaut, Valtis et Nélis (1) en inoculant à des cobayes un sarcoïde et une tuberculide papulo-nécrotique ont pu déterminer chez ces animaux des lésions ganglionnaires avec présence de bacilles tuberculeux, à l'exclusion de toute lésion viscérale.

De toutes les observations que nous venons de résumer il résulte que dans nombre de ces lésions scrofuleuses

(abcès froids, ostéites, lésions cutanées...) on peut démontrer la nature tuberculeuse des lésions non par la présence du bacille ou la production de tuberculose viscérale type Villemin, chez le cobaye mais seulement par la détermination chez l'animal de lésions ganglionnaires, souvent assez discrètes pour passer inaperçues si on ne les recherche systématiquement. La nature bacillaire de ces adénopathies s'affirme non seulement par la présence du bacille de Koch à leur niveau — d'ailleurs inconstante — mais encore par la possibilité de réinoculations positives, les passages successifs permettant dans certains cas d'exalter la virulence des germes inoculés et de réaliser une forme typique viscérale de l'infection tuberculeuse du cobaye.

§ 2. — **Forme atypique de la tuberculose du cobaye produite par inoculations de liquides pleuraux, articulaires...**

Si la présence du bacille de Koch est difficile à dépister dans les liquides purulents d'ostéo-arthrite de même que dans les suppurations cutanées ou ganglionnaires, on conçoit qu'elle puisse être encore plus difficile à mettre en évidence dans les liquides séro-fibrineux d'épanchements tels que les pleurésies par exemple. On comprend dès lors aisément que les rapports de ces pleurésies avec la tuberculose aient pu être longtemps méconnus, et que le rôle du froid ait été, pendant longtemps, considéré comme essentiel sinon exclusif dans l'étiologie des pleurésies. Les recherches bactériologiques ne sont souvent pas couronnées de succès, quand on essaie de déceler la nature tuberculeuse de ces lésions et la recherche du bacille de Koch est le plus souvent négative, l'inoculation même ne donne pas toujours la preuve de l'origine bacillaire de ces épanchements.

Mais si au point de vue pratique il reste de règle d'admettre l'origine tuberculeuse de presque toutes les pleurésies séro-fibrineuse en apparences primitive, il n'est guère possible d'admettre cette origine comme scientifiquement certaine, si l'on ne peut en fournir la preuve bactériologique. De plus si la tuberculose est la cause qui paraît bien le plus souvent responsable de ces épanchements, d'autres affections peuvent réaliser des syndromes en tous points analogues. Bien des congestions pulmonaires d'origine grippale, accompagnées de réaction pleurale, peuvent simuler en tous points les cortico-pleurites tuberculeuses. Il est des épanchements séro-fibrineux secondaires à un foyer pneumococcique sous-jacent, qui peuvent prendre le masque des pleurésies bacillaires. La notion de pleurésie rhumatismale survenant en dehors de toute manifestation articulaire (1), rend encore plus complexe le diagnostic étiologique des pleurésies séro-fibrineuses. Les pleurésies cardiaques qui peuvent, chez les sujets âgés surtout, être l'unique manifestation de la défaillance cardiaque, sont parfois difficiles à distinguer des pleurésies bacillaires. Enfin il convient de signaler les discussions non encore closes touchant l'existence des pleurésies syphilitiques, admises par les uns, niées par d'autres qui ne voient dans ces cas que des réveils d'une tuberculose latente, due à l'anergie de la syphilis secondaire. Cette discussion peut d'ailleurs être établie pour toutes les pleurésies survenant au décours des maladies infectieuses — typhoïde en particulier — dont la nature demande toujours à être discutée.

Si pendant quelque temps on a pu espérer trouver dans les caractères chimiques et surtout cytologiques du liquide des éléments suffisants pour établir le diagnostic, il faut reconnaître actuellement que ces examens, pour importants

1. MM. Bezançon, Weissman-Netter et Mlle Schœrrer, Soc. Méd. des Hôpitaux, juillet 1929.

qu'ils soient, ne permettent guère autre chose que déceler la nature inflammatoire de ces épanchements—et ne donnent que des présomptions quant à la nature de la pleurésie.

C'est donc l'inoculation au cobaye — étant donné les difficultés de dépister le bacille à l'examen direct — qui restait le critérium indispensable pour affirmer ou rejeter l'origine tuberculeuse de ces épanchements. Mais dans un nombre considérable de cas les résultats expérimentaux n'apportent pas la preuve désirée : quelles que soient les conditions expérimentales (inoculation de fortes quantités de liquide, inoculation intra-péritonéale...) dans bien des cas où les caractères cliniques et évolutifs rendaient certaine l'étiologie tuberculeuse de l'épanchement la preuve bactériologique n'en pouvait être donnée.

Les cas où la clinique permet d'affirmer l'origine tuberculeuse de la pleurésie — soit en raison des antécédents, soit parce que les signes associés et l'évolution ultérieure d'un autre accident bacillaire plaident en faveur d'une même étiologie — et où cependant l'inoculation du liquide ne tuberculose pas les cobayes semblent assez fréquents. Dans le service du Professeur Bezançon nous avons pu en observer deux exemples caractéristiques : dans un cas il s'agit d'une malade ayant présenté plusieurs hémoptysies et qui portait de multiples cicatrices d'adénites bacillaires — dans le deuxième la malade avait eu 2 ans auparavant une lésion pulmonaire avec expectoration riche en bacilles tuberculeux. Dans ces deux cas les animaux inoculés avec des doses importantes de liquide pleural (10 à 15 centimètres cubes suivant les animaux) ne paraissaient en rien s'être ressentis de ces inoculations. Sacrifiés au bout de six mois, leurs viscères étaient indemnes et leur état général parfait.

Mais en examinant de plus près ces animaux, on pouvait déceler chez eux l'existence de lésions ganglionnaires permettant de faire la preuve de leur tuberculisation.

Dans l'observation *Ver* (pleurésie survenant deux ans après la guérison d'une tuberculose pulmonaire avec expectoration bacillifère) deux cobayes *Ver I* et *Ver II* reçoivent sous la peau de la cuisse droite 15 cc. de liquide séro-fibrineux (janvier 1929).

Le cobaye *Ver I*, 15 jours après l'injection, présente un petit ganglion inguinal qui grossit peu à peu, et un mois plus tard il a atteint les dimensions d'un petit haricot. Puis progressivement on le voit entrer en régression ; en avril toute trace de cette atteinte lymphatique a disparu. En mai, juin, juillet, l'animal augmente de poids. On le sacrifie le 15 juillet, soit six mois après l'inoculation. A l'autopsie, tous les viscères sont indemnes ; les ganglions trachéo-bronchiques, lombaires et inguinaux sont peut-être un peu plus volumineux que ceux des cobayes sains, mais pratiquement on ne peut tenir compte de cette adénite légère, les examens les plus minutieux n'ayant pas permis d'y dépister de bacilles tuberculeux.

Le cobaye *Ver II*, inoculé à la même date dans les mêmes conditions présente également une réaction inguinale importante un mois et demi après la date de l'inoculation. On le sacrifie à ce moment : il n'existe aucune lésion viscérale, mais les ganglions inguinaux et lombaires sont nettement hypertrophiés et sur les frottis on met en évidence plusieurs bacilles acido-résistants.

Cette observation met bien en évidence l'intérêt de l'inoculation systématique à plusieurs animaux et la nécessité d'en sacrifier un cinq à six semaines après cette inoculation, les lésions ganglionnaires étant susceptibles de rétrocéder spontanément sans que l'on puisse, si l'on tarde à sacrifier l'animal, y retrouver le bacille de Koch.

Dans l'observation de Mlle A. (Mořana lit n° 2) l'histoire clinique est des plus complexes.

Hospitalisée en novembre 1928 pour une intoxication accidentelle (permanganate de potassium) sans autres troubles que des accidents digestifs qui disparaissent très vite, elle présente un mois plus tard, étant toujours hospitalisée, une polynévrite typique dont l'origine éthylique paraît établie en raison de tous les signes associés (pituites, crampes, cauchemars, tremblement et signes associés d'atteinte hépatique : nausées, subictère, facies vultueux avec varicosités, urobilinurie, gros foie...) La malade buvait, dit-elle, 5 à 6 litres de vin par jour.

Pendant 3 semaines les signes nerveux restent stationnaires mais s'accompagnent de *fièvre* que rien ne paraît expliquer : en particulier il n'y a aucun signe clinique ni radiologique de tuberculose pulmonaire. Ce n'est qu'au cours du mois de janvier que se montrent les signes d'un épanchement pleural droit, peu abondant semble-t-il, qui ne tarde d'ailleurs pas à se résorber. La nature tuberculeuse de cette pleurésie est d'autant plus vraisemblable qu'un interrogatoire minutieux révèle l'existence à l'âge de 15 ans chez cette malade, de petits crachements de sang apyrétiques qui, à ce moment ont été attribués à des lésions pharyngées, en raison de l'absence de tout signe clinique de tuberculose pulmonaire et à la suite de recherches infructueuses de bacilles de Koch.

Cependant si l'origine tuberculeuse de l'épanchement pleural est vraisemblable, il n'est guère démontré, d'autant que la formule cytologique montre une prédominance des polynucléaires. Par ailleurs l'épidémie de grippe est en cours de développement et la possibilité d'une pleurésie grippale mérite d'être envisagée.

Deux cobayes sont inoculés : chacun reçoit 15 cc. de liquide pleural sous la peau de la cuisse droite.

Le cobaye A / ne présente aucun signe de réaction locale ou générale. Dix mois après il est en parfaite santé.

Le cobaye A II ne semble également présenter qu'une

réaction ganglionnaire insignifiante. Sacrifié au bout de deux mois, on reconnaît que l'atteinte lymphatique est plus importante qu'il ne semblait ; les ganglions lombaires et surtout trachéo-bronchiques sont considérablement augmentés de volume et sur les frottis de l'un d'eux on décèle de rares bacilles acido-résistants. Les viscères sont entièrement normaux.

Le *Résultat* de ces inoculations vient ainsi éclairer toute l'histoire clinique de cette malade et permet de rattacher à une même cause : la tuberculose, l'épanchement qu'elle a présenté en janvier 1929 et les hémoptysies minimales mais répétées survenues dix ans auparavant.

Dans le même temps, nous avons pratiqué l'inoculation de divers autres liquides pleuraux, dont l'origine tuberculeuse avait pu être cliniquement discutée. Dans un des 2 cas il s'agissait d'une malade hospitalisée salle Moïana en février 1929 :

Elle présentait une pleurésie survenue au milieu de quelques signes grippaux très atténués et accompagnés de quelques râles de congestion pulmonaire sous-jacente. Cette pleurésie évoluait cependant de façon torpide ; l'état général était atteint et faisait redouter une évolution bacillaire : l'examen cytologique montrait une proportion égale de polynucléaires et de lymphocytes, ne permettant guère d'orienter le diagnostic : la recherche du bacille de Koch était négative.

Trois cobayes : G. I, G. II et G. III sont inoculés : le 1^{er} avec 10 cc. ; le 2^e avec 15 cc. le 3^e avec 20 cc., de ce liquide pleural. Pendant les cinq mois durant lesquels on poursuit l'expérience, les animaux ne présentent aucun signe pathologique.

Le cobaye G. I est sacrifié au bout de six semaines : il ne présente ni réaction ganglionnaire ni lésion viscérale.

Le cobaye G. II est sacrifié au bout de trois mois. Son poids a augmenté ; il ne présente pas de lésion au point d'inoculation, l'autopsie montre l'intégrité des viscères et du système lymphatique.

Le cobaye G. III sacrifié après cinq mois est également entièrement normal.

Notons enfin, que les cobayes G. II et G. III éprouvés par la tuberculine, ont présenté une intradermo-réaction négative.

L'examen minutieux du système ganglionnaire ne nous ayant révélé aucune lésion, les viscères étant également indemnes, nous nous croyons autorisés à rejeter l'hypothèse de tuberculose et à accepter le diagnostic de pleurésie grippale, l'évolution clinique vers la guérison rapide sans séquelle aucune cadrant par ailleurs avec cette hypothèse.

Dans deux autres cas nous avons inoculé à plusieurs cobayes le liquide de deux pleurésies rhumatismales : aucune lésion ni des viscères ni des ganglions n'ont pu être décelées chez ces animaux.

* * *

Ce que nous venons de dire au sujet des épanchements pleuraux pourrait s'appliquer de la même manière aux épanchements péritonaux. Nous rapporterons tout d'abord de façon rapide l'exemple d'une péritonite tuberculeuse

survenue chez une femme de soixante ans, dont le diagnostic clinique était particulièrement délicat, l'hypothèse de lésion hépatique ayant été éliminée, mais la possibilité d'une néoplasie abdominale n'ayant pas été élucidée (la malade ayant quitté précocement le service, l'évolution n'a pas été connue).

L'inoculation à deux cobayes de 10 cc. de ce liquide pleural ne détermine chez eux aucune lésion viscérale, mais l'un des animaux sacrifié après 3 mois est porteur d'une très volumineuse adénopathie trachéo-bronchique, où l'on peut déceler plusieurs bacilles acido-résistants. Les groupes lombaires et inguinaux sont atteints, mais à un degré beaucoup moindre.

Le deuxième cobaye présente une adénopathie notable des ganglions inguinaux droits et gauches qui se développe trois mois après l'inoculation. Peu à peu elle rétrocede et au bout d'un an l'animal vit, paraissant absolument normal.

En réalité, dans la majeure partie des cas de péritonite tuberculeuse à forme ascitique, l'inoculation au cobaye n'est guère indispensable pour étayer le diagnostic. Par contre c'est dans l'étude du liquide des cirrhoses de Laënnec que la notion de la forme ganglionnaire de l'infection bacillaire du cobaye prend tout son intérêt. On sait en effet que non seulement la tuberculisation secondaire de l'ascite cirrhotique est fréquente, mais encore que nombre d'auteurs ont pu soutenir le rôle prépondérant du bacille de Koch à l'origine de l'ascite cirrhotique. Or si parfois l'inoculation de ces liquides détermine chez le cobaye les lésions de la tuberculose viscérale, le plus souvent par contre l'inoculation paraît négative.

Cependant si l'on étudie avec soin le système lymphatique de ces animaux, on peut, dans certains cas, reconnaître l'existence de lésions tuberculeuses de leurs ganglions. Il en est ainsi par exemple, dans deux observations

publiées par MM. Sergent et Priboïano (1) dont nous résumerons les principaux traits :

Dans le 1^{er} cas, il s'agit d'un malade ayant une cirrhose typique avec pleurésie droite. Le liquide contient de nombreuses cellules endothéliales et de rares lymphocytes.

Deux cobayes sont inoculés sous la peau (chacun reçoit 10 cc. de liquide où l'on n'a pu déceler de B. K.).

L'un est sacrifié après un mois, il présente uniquement une grosse adénopathie lombaire et bronchique où l'on trouve de nombreux bacilles tuberculeux.

Le 2^e cobaye est sacrifié au bout de 4 mois : ses viscères sont tous indemnes.

Dans la 2^e observation, il s'agit d'un cas clinique analogue au précédent, mais le liquide a été inoculé après filtration. Le cobaye présente une adénopathie généralisée où l'on ne peut déceler de bacille acido-résistant, mais après 3 passages successifs la preuve de l'origine bacillaire de cette adénopathie est fournie par la production d'une tuberculose viscérale typique.

Nous-mêmes avons observé un cas analogue à ceux rapportés par MM. Sergent et Priboiano, et qui nous paraît d'autant plus intéressant à rapporter que déjà auparavant nous avons à deux reprises cherché à produire la tuberculose ganglionnaire chez le cobaye (à défaut de tuberculose viscérale) pour dépister l'infection bacillaire probable dans deux cas de cirrhose de Laënnec sans y réussir.

Mme E..., âgée de 52 ans, est hospitalisée salle Moïana pour une ascite dont le début apparent ne date que d'une quinzaine de jours environ. A la suite d'un refroidissement, dit-elle, elle a ressenti une impression de malaise général, de courbature, une douleur abdominale dans l'hypocondre gauche

1. Sergent et Priboiano, *Biologie*, 1929.

qui s'est ensuite généralisée à tout l'abdomen, mais restant modérée : c'est plus une sensation de pesanteur qu'une véritable douleur. En même temps l'abdomen a augmenté de volume, il est devenu considérable.

L'examen montre en effet une ascite considérable déformant l'abdomen qui s'étale dans les flancs ; l'ombilic est déplissé ; la peau est sèche, rugueuse, flasque ; une circulation collatérale à la fois sus et sous-ombilicale se dessine sous la paroi. La percussion montre que le liquide est mobile : l'ascite est libre. La palpation indolore, met en évidence la sensation de glaçon hépatique et splénique. La rate est très nettement hypertrophiée. Il existe un léger œdème des membres inférieurs, peu de troubles digestifs, pas d'altération du système nerveux. Les poumons sont cliniquement et radiologiquement normaux.

La température, aux environs de 38° les premiers jours, redevient vite normale. La réaction de Wassermann est négative. On ne trouve aucun signe d'éthylisme, aucune maladie antérieure : le seul trouble pathologique est l'existence d'épistaxis dans les mois précédents.

Le diagnostic de cirrhose sera confirmé par l'apparition d'un syndrome hémorragique quinze jours plus tard : purpura, épistaxis, hématurie, melæna qui entraîne la mort en dix jours. L'autopsie montre une cirrhose type cirrhose atrophique de Laënnec, avec grosse rate ; il n'existe pas trace de périhépatite, le péritoine entier est lisse, souple. Les poumons, minutieusement examinés, sont normaux.

Quinze jours avant la mort de la malade, une ponction a été pratiquée, rendue nécessaire par la gêne considérable apportée par l'ascite. Cette ponction, la première pratiquée chez la malade, avait montré un liquide dont la formule semblait en contradiction avec le diagnostic de cirrhose : prédominance de lymphocytes avec quelques hématies, rareté des cellules endothéliales.

Deux cobayes, E I et E II, reçoivent sous la peau chacun 10 cc. de ce liquide.

Le *cobaye E I* inoculé le 3 à avril 1929, présente 25 jours plus tard une réaction inguinale qui d'abord modérée, augmente par la suite, mais sans jamais devenir considérable. A la fin de mai elle entre en régression, disparaît en juin, et en octobre il n'existe plus aucun signe permettant de soupçonner une réaction quelconque de l'animal à l'inoculation subie six mois plus tôt.

Le *cobaye E II*, inoculé dans les mêmes conditions, présente une réaction locale identique ; on le sacrifie au bout de six semaines d'inoculation (20 mai). A l'autopsie on trouve une adénopathie lombaire beaucoup plus importante que l'hypertrophie des ganglions inguinaux, et sur les frottis on peut déceler quelques bacilles acido et alcool-résistants.

La réinoculation de ces ganglions à deux cobayes E. III et E. IV détermine chez le dernier la même hypertrophie des ganglions lombaires et trachéo-bronchiques avec présence de bacilles acido-résistants. Le cobaye E. III a présenté une grosse adénopathie inguinale qui, en Octobre (après 5 mois) a entièrement regressé.

Une telle observation nous paraît intéressante à plusieurs points de vue. D'abord parce qu'elle montre bien que la formule cytologique du liquide ascitique conserve toute sa valeur diagnostique, la lymphocytose qui paraissait au premier abord ne pas cadrer avec les données cliniques étant cependant justifiée par la présence du bacille tuberculeux. De plus elle fait ressortir l'importance, dans la recherche de l'étiologie des cirrhoses, de l'examen du système lymphatique des animaux inoculés, en sacrifiant au moins un animal de chaque série au bout de six semaines, avant de dénier à la tuberculose tout rôle dans les accidents observés, que la tuberculose soit à l'origine de la cirrhose ou qu'elle n'en représente qu'une complication.

* * *

La production de tuberculose ganglionnaire du cobaye par inoculation de liquide céphalo-rachidien nous retiendra moins longtemps, car nous n'avons jamais pu la mettre en évidence dans tous les cas où nous l'avons recherchée. Cependant cette étude semble présenter un certain intérêt car diverses observations plus ou moins caractéristiques en ont été rapportées. C'est ainsi que MM. Arloing et Gourmont (1) ont pu produire des lésions tuberculeuses des ganglions à l'exclusion de lésions viscérales par inoculation du liquide de méningite : mais dans leur observation il s'agit de l'inoculation d'un liquide céphalo-rachidien inoculé après filtration sur bougie Chamberland L3 sans que soit indiqué le résultat de l'inoculation de ce même liquide sans filtration préalable.

Dans l'observation de M. Loygue (2) c'est encore l'inoculation du liquide céphalo-rachidien d'une forme particulière de méningo-encéphalite tuberculeuse qui produit chez le cobaye les lésions de la tuberculose du cobaye type Calmette-Valtis.

Enfin dans une communication récente, M. Jousset (3) rapporte un certain nombre de cas de méningite tuberculeuse guérie par l'allergine, méningites dont l'origine tuberculeuse était vérifiée par inoculation au cobaye. Il semble, bien que le texte manque de précision à cet égard, qu'il se soit trouvé dans un certain nombre de cas en présence de cette forme atypique ganglionnaire de l'infection tuberculeuse du cobaye.

Il convient d'ailleurs, à ce propos, de rappeler un des

1. Arloing et Gourmont.

2. Loygue, Soc. Biologie, 1929.

3. Jousset, Soc. Méd. des Hôpitaux, 1929.

points les plus importants de l'étude bactériologique du liquide céphalo-rachidien des méningites tuberculeuses qui a donné naissance à de nombreuses controverses. Les cas de méningite tuberculeuse curable sont tellement rares que l'on exige à juste titre, pour en admettre l'authenticité, la preuve bactériologique de l'origine tuberculeuse de la méningite. Cette preuve même doit être donnée non pas seulement par la présence de bacilles acido-résistants dans le liquide céphalo-rachidien, mais par la tuberculisation du cobaye avec de tels liquides. C'est qu'en effet, on a pu observer à plusieurs reprises des syndromes méningés dont le liquide, malgré la présence du bâtonnet acido-résistant, ne tuberculisait pas l'animal : de tels cas avaient pu être considérés comme ne relevant pas de la tuberculose, les bacilles observés étant étiquetés bacilles pseudo-tuberculeux. En réalité il est possible (mais ce n'est là qu'une hypothèse qui nous paraît intéressante à envisager, qui demanderait une confirmation expérimentale) que de tels cas ressortissent aux faits que nous avons observés, l'absence de lésion viscérale n'étant pas suffisante pour éliminer l'hypothèse de tuberculose, l'examen des ganglions et leur réinoculation en série pouvant peut-être démontrer le rôle pathogène de ces bacilles dits pseudo-tuberculeux.

Nous nous attarderons bien plus longuement à l'étude des lésions purement ganglionnaires obtenues chez le cobaye par inoculation de liquides articulaires nous bornant ici à l'étude des liquides séro-fibrineux, l'inoculation des arthrites purulentes ayant été envisagées précédemment.

C'est principalement l'étude de l'hydarthrose du genou qui nous retiendra ici. Son origine tuberculeuse, soupçonnée depuis longtemps, souvent démontrée par la production de lésions de tuberculose viscérale chez le cobaye, reste dans bien des cas une hypothèse que seule la cli-

nique permet d'envisager. Dans bien des cas, en effet, les animaux paraissent indifférents, si longtemps qu'on les laisse vivre, à l'inoculation de tels liquides.

M. Burnet (1), cependant, avait déjà remarqué que dans certains cas l'animal n'est indemne qu'en apparence. Dans une observation d'hydarthrose chronique du genou, dont le liquide contenait surtout des polynucléaires, la recherche du bacille de Koch s'était montrée négative : deux cobayes furent inoculés ; le premier reçut 10 cc. de liquide sous la peau, le deuxième la même quantité dans son péritoine. Tous deux présentèrent de petits ganglions, dont l'un fut prélevé : les frottis montrèrent la présence de bacilles tuberculeux en petit nombre, mais typiques. Après six mois aucun des deux cobayes ne présentait de lésion tuberculeuse.

Par ailleurs la culture du liquide articulaire était restée négative.

Un tel fait — bien que rapproché des cas observés à propos des lésions scrofuleuses — ne semblait pas cependant avoir frappé les expérimentateurs, et M. Burnet lui-même ne paraît pas en avoir ultérieurement tiré les conclusions que l'on était en droit d'établir, et qui auraient pu servir à l'étude de la virulence comparée des différentes souches de bacille tuberculeux. Ces faits devaient reprendre tout leur intérêt quand MM. Paisseau et Vialard (2) publièrent en 1927 l'observation d'une malade atteinte de purpura rhumatoïde dont le liquide articulaire, injecté au cobaye, déterminait chez l'animal une tuberculose strictement ganglionnaire.

Cette observation a été le point de départ de notre travail : elle mérite d'être reproduite intégralement :

1. Burnet, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1912.

2. Paisseau et Vialard, *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 4 nov. 1927.

Mme L..., trente ans, est tombée malade le 19 janvier 1927 ; elle a ressenti brusquement une violente douleur thoracique siégeant au niveau de la base droite avec irradiations vers les épaules. Il se produit en même temps une forte gêne respiratoire, sans toux ni expectoration, la température oscille entre 38° et 39°. La malade entre à l'hôpital Saint-Antoine d'où on la dirige sur le service d'ophtalmologie de l'hôpital Tenon en raison des accidents oculaires, qui se sont produits : on constate en effet, à droite de l'iritis une gomme de nature indéterminée ainsi qu'une paralysie de la 3^{ème} paire qui remonterait à l'enfance.

En raison de l'importance des phénomènes généraux elle entre salle Laënnec le 7 février. Il s'agit d'une femme très amaigrie, asthénique, d'une extrême pâleur, dont l'état est voisin de la cachexie. La température se maintient entre 39° et 40°, le pouls est à 84, la tension artérielle de 11 1/2-9.

Elle se plaint encore de son côté droit, est légèrement dyspnéique, l'expectoration est insignifiante.

L'examen des poumons montre au niveau de la base droite une forte obscurité respiratoire avec matité ; quelques râles disséminés s'entendent dans le reste du poumon avec un second foyer de râles plus nombreux et plus fins dans la région axillaire. A gauche, légère submatité et obscurité de la base, quelques râles disséminés.

Il existe un météorisme abdominal notable, foie et rate de dimensions sensiblement normales, les autres appareils sont indemnes : bruits du cœur normaux, aucun signe du côté du système nerveux, réflexivité intacte tant en ce qui concerne les réflexes tendineux que les réflexes oculaires, la pupille droite réagissant faiblement à l'accommodation comme à la lumière.

La gomme cornéenne et l'iritis incitent à rechercher des signes de spécificité dont on ne trouve aucun stigmate tant sérologique que clinique : les commémoratifs ne fournissent aucun renseignement suspect, les parents sont morts âgés, une sœur est bien portante, ainsi que le mari, deux enfants de sept et neuf ans sont en très bonne santé. En raison de la cachexie on pense à une tuberculose aiguë ;

l'examen des rares crachats qu'il est possible de recueillir est négatif après homogénéisation, mais l'examen radiographique montre « une infiltration bilatérale des deux poumons, plus marquée à droite ». Une cutiréaction est négative.

La température présente quelques oscillations assez étendues, lorsque le 11 février, près de trois semaines après le début des accidents, quelques taches purpuriques apparaissent sur l'avant-bras droit. Le lendemain, la malade accuse de vives douleurs au niveau de plusieurs articulations, le coude droit, notamment, est tuméfié et douloureux, à chaque main, quelques articulations métacarpo-phalangiennes sont le siège d'une rougeur très accentuée; peu après aux deux genoux apparaît une hydarthrose assez abondante ils deviennent douloureux à leur tour.

En même temps on assiste à l'apparition de 4 à 5 éléments papulo-vésiculeux de l'étendue d'une pièce de 1 franc, localisés à la partie postérieure du coude gauche, ils s'infiltrèrent d'une sérosité rougeâtre. Quelques éléments purpuriques se localisent au niveau des membres inférieurs.

Un examen du sang donne les résultats suivants :

Temps de saignement : cinq minutes ;

Temps de coagulation : début huit minutes, terminaison en quinze minutes, pas de modification du caillot ;

Hématies : 2.500.000 ;

Globules blancs : 11.000, formule sensiblement normale.

Une transfusion de 160 c c. de sang n'apporte aucune modification à l'évolution des accidents, le coude droit est à son tour le siège des mêmes éléments éruptifs que le côté opposé.

La fièvre oscille entre 38° et 40° 6, l'état général décline rapidement; la malade de plus en plus prostrée et cachectique, présente un léger œdème des membres inférieurs et succombe le 19 février, un mois après le début des accidents.

Des cobayes ont été inoculés avec le sang prélevé par ponction veineuse et avec le liquide articulaire d'un genou.

Autopsie. — A l'ouverture du thorax on note l'absence de

liquide dans la cavité pleurale, mais les deux poumons sont adhérents au niveau de leur face postérieure et de leur base. Le cœur est intact, aucune lésion valvulaire.

Le péritoine est également intact ; le foie, gros et pâle, semble en état de dégénérescence graisseuse, la rate est également hypertrophiée, sans granulations ; les reins sont d'aspect normal.

Ce sont les poumons qui sont le siège des altérations les plus intéressantes.

A l'examen macroscopique, les poumons que nous présentons ici, apparaissent, dans l'ensemble, criblés de petits nodules blanchâtres de volume irrégulier, depuis celui d'une tête d'épingle jusqu'à celui d'un grain de millet. Ces nodules ont une limite externe assez nette et reposent sur une base parenchymateuse très congestionnée.

Toute l'étendue des deux poumons est semée de ces mêmes lésions qui ne possèdent aucune systématisation manifeste, soit péri-bronchique, soit péri-artérielle.

A la coupe, on est frappé par la coexistence de pertes de substance siégeant l'une à la base du poumon gauche, deux autres à la partie moyenne du poumon droit, contre la corticalité. Toutes ont le volume d'une noisette ou d'une petite noix. Leurs parois sont régulières, remplies de pus très épais qui ne présente pas, toutefois, les caractères de pus tuberculeux. Il est à remarquer qu'elles ne communiquent nullement avec une bronche ou avec une bronchiole.

M. Héraux, préparateur à la Faculté, a eu l'obligeance de procéder à l'examen de ces coupes et de nous remettre la note suivante :

« 1^o Une première coupe se caractérise surtout par une hypertrophie des parois alvéolaires, cette hypertrophie étant due à une énorme congestion des capillaires qui sont bourrés de globules rouges. On retrouve cette congestion au niveau de tous les vaisseaux. Les bronches ont leur épithélium desquamé qui oblitère plus ou moins leur parois. En certains points seulement de la coupe on trouve quelques lésions discrètes de broncho-pneumonie caractérisées par de l'alvéolite oedémateuse et légèrement desquamative ;

« 2° Sur d'autres coupes les lésions broncho-pneumoniques sont beaucoup plus nettes et généralisées. En effet, outre la congestion énorme des capillaires intra-alvéolaire et des vaisseaux, on note tous les stades de l'alvéolite aiguë inflammatoire, disséminés sans ordre sur toute l'étendue de la préparation. En certains points il existe même une véritable zone suppurée caractérisée par la présence d'un nombre considérable de leucocytes en état de pycnose au milieu desquels les parois alvéolaires sont complètement détruites ou bouleversées. Ces zones occupent une certaine étendue, mais elles sont assez bien limitées par les parois alvéolaires adjacentes légèrement sclérosées, si bien qu'elles apparaissent à un faible grossissement comme de véritables abcès miliaires irréguliers isolés au milieu des lésions broncho-pneumoniques moins avancées dans leur évolution.

« On doit noter que ces petits abcès contiennent tous à leur centre une cavité dont on distingue encore des vestiges de paroi sans qu'il soit possible d'affirmer qu'il s'agit d'une bronchiole ou d'un vaisseau. Au centre même de la lumière de ces conduits, et au milieu des globules de pus, il n'est pas rare de constater l'existence de masses irrégulières prenant fortement la coloration basique et qui se présentent comme de véritables petites embolies microbiennes mais qu'il est impossible de différencier, même à l'immersion. »

Bien que ces lésions ne présentent aucun caractère qui permette de les rattacher à la tuberculose on doit cependant remarquer qu'elles se distinguent des lésions broncho-pneumoniques banales par une abondance et souvent une prédominance des cellules mononucléées qui leur donne un caractère très particulier.

En outre, certains nodules juxta-vasculaires que l'on rencontre dans les régions du poumon où les lésions sont le plus atténuées, sont exclusivement constituées par des lymphocytes et des amas mononucléaires. M. Coulaud a reconnu à ces nodules des analogies manifestes, à l'intensité près, avec les lésions pulmonaires beaucoup plus discrètes qu'il a eu l'occasion d'observer chez les cobayes inoculés avec l'ultra-virus tuberculeux.

L'examen de ces coupes n'a pas permis de constater la présence de bacilles acido-résistants.

Inoculations. — 1^o cobaye inoculé le 18 février 1927 avec 5 centimètres cubes de sérosité articulaire. Meurt le 2 août 1927 après une perte de poids de 237 grammes.

Aucune lésion apparente, bacilles acido-résistants en amas, la plupart granuleux dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Les ganglions broyés sont inoculés à deux cobayes le 2 août 1927. Eprouvés par intradermo-tuberculinisation le 3 octobre 1927, ils ne réagissent pas.

2^o cobaye inoculé le 18 février 1927 avec 10 centimètres cubes de sang. Sacrifié le 14 octobre 1927. Tuméfactions ganglionnaires notables, absence de bacilles dans les ganglions.

3^o Trois cobayes sont inoculés avec le produit de broyage d'une zone de broncho-pneumonie avec granulations miliaries le 21 février 1927.

Un cobaye meurt le 18 mars avec une adénite inguinale et sous-lombaire sans lésions de tuberculisation. Présence de bacilles nombreux dans le ganglion inguinal.

Un cobaye meurt le 24 mars, mêmes constatations.

Un cobaye meurt le 28 mai. Aucune lésion, absence de bacilles dans les ganglions et dans les organes.

C'est à propos de cette constatation que MM. Paiseau et Vialard attribuant les lésions observées à la forme filtrante du bacille tuberculeux, **posèrent pour la première fois le rôle en pathologie humaine de l'ultra-virus tuberculeux**, virus dont MM. Calmette, Valtis et Lacomme avaient déjà montré la présence dans les ganglions de fœtus morts de mère tuberculeuse.

Une telle observation ne devait pas rester isolée et au mois de février 1928 entrainé à l'hôpital Tenon un malade de 29 ans atteint d'hyarthrose du genou, dont le liquide inoculé à plusieurs cobayes devait déterminer des lésions identiques à celles de l'arthrite observée dans le cas de

MM. Paiseau et Vialard. L'épanchement articulaire est important : le membre inférieur est en demi-flexion, le genou est globuleux, distendu surtout latéralement, les reliefs osseux sont effacés, la peau est rosée, luisante, chaude. La palpation est douloureuse surtout à la face interne du tibia et sur la tubérosité antérieure : les culs-de-sac sont empâtés, perceptibles mais sans que l'on sente de fongosités. Les mouvements spontanés sont douloureux. Il existe une adénopathie inguinale unilatérale, avec atrophie du quadriceps.

Le genou du côté opposé est également un peu augmenté de volume et paraît le siège d'un petit épanchement, très modéré.

Par ailleurs tous les appareils sont normaux. Il n'y a pas de fièvre. Le cœur ne présente aucune lésion. Il n'y a pas de signes d'urétrite ; le Wassermann est négatif. Néanmoins un premier traitement par le vaccin antigonococcique est institué : il ne détermine aucune amélioration, pas plus d'ailleurs qu'une série d'injections de novarsenobenzol pratiquée ultérieurement. On institue alors un traitement par les rayons ultra-violets : le malade quitte alors le service sans que l'on ait plus tard de renseignements sur l'évolution de ses lésions articulaires.

Entre temps une ponction du genou avait été faite le 24 février 1928 ; on retire un liquide citrin, peu fibreux renfermant de nombreux polynucléaires mais où l'on ne décèle pas de germes microbiens ni par examen direct ni par culture.

Un cobaye reçoit sous la peau de la cuisse 8 centimètres de liquide ; il ne paraît présenter aucune réaction locale ni ganglionnaire ; la cuti-réaction est négative, l'animal est sacrifié au bout de cinq semaines.

On ne trouve aucune lésion viscérale, aucune modification au niveau du point d'inoculation. Mais les ganglions lombaires et trachéo-bronchiques sont nettement hypertrophiés et sur les frottis on décèle quelques rares bacilles acido-résistants.

Ces ganglions broyés sont inoculés à un 2^e cobaye qui présente après quelques jours un abcès inguinal à streptoco-

ques qui va très rapidement guérir. Un mois après une cuti-réaction à la tuberculine est pratiquée : elle est fortement positive. Au bout de 10 semaines l'animal a augmenté de poids : il est sacrifié et ici encore on note simultanément l'absence de toute lésion viscérale, avec hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires renfermant des bacilles acido et alcool-résistants.

L'expérience n'a pas été poursuivie au-delà de ce 2^e passage ; elle suffit à affirmer la nature bacillaire d'un épanchement articulaire dont les caractères cliniques ne permettaient guère d'établir l'origine. Bien plus la clinique seule devait contribuer à faire rejeter l'hypothèse d'hydarthrose tuberculeuse, l'histoire de la maladie ayant permis de reconnaître l'existence de poussées articulaires ayant atteint antérieurement d'autres articulations que le genou. En effet, l'interrogatoire apprenait qu'en janvier 1927, soit un an auparavant, le malade avait brusquement souffert de douleurs au niveau des chevilles, assez intenses pour empêcher tout sommeil durant quelques jours, avec tuméfaction locale assez modérée. Bien que le malade n'ait pas pris sa température à ce moment, l'existence de frissonnements, de sueurs de quelques troubles digestifs permettent d'affirmer le caractère fébrile de cette poussée articulaire.

Les douleurs continues avec des exacerbations paroxysmiques, persistent pendant une quinzaine de jours et ce n'est qu'après 3 semaines de repos au lit que le malade peut reprendre ses occupations. Le traitement suivi à ce moment ne nous est pas connu.

En novembre 1927, huit mois après, sans cause apparente, les phénomènes douloureux se montrent à nouveau. Si une fois encore les chevilles sont atteintes, par contre le genou droit, indemne lors de la première crise, est à son tour le siège de phénomène douloureux et fluxionnaires qui bientôt prédominent à son niveau, sans que cependant les premières articulations atteintes soient entièrement libérées.

Pendant plusieurs semaines, ces arthrites persistent avec des phases d'accalmie interrompues par des recrudescentes

douloureuses ; et cela jusqu'en février 1928 date de son admission à l'hôpital Tenon.

L'hydarthrose du genou droit que présentait le malade à son entrée nous apparaît donc non plus comme un accident isolé, mais comme l'une des manifestations d'une polyarthrite, dont il nous paraît logique d'attribuer à une seule et même cause les diverses localisations : c'est dire que l'origine tuberculeuse de cette polyarthrite nous paraît indiscutablement établie.

Si l'on rapproche alors cette observation du cas similaire de Les. rapporté plus haut, dans lequel l'ostéo-arthrite du coude avait été précédée et accompagnée de phénomènes fluxionnaires au niveau d'autres articulations il apparaît que l'étiologie tuberculeuse peut être invoquée pour établir l'origine de polyarthrites que leur allure clinique aurait pu faire considérer comme de nature rhumatismale.

Ainsi vient s'ajouter aux données cliniques, radiologiques et expérimentales, un nouveau témoignage bactériologique en faveur de l'existence de ce que Poncet a décrit sous le nom de rhumatisme tuberculeux : nous n'insisterons pas sur ce point qui a été développé dans un précédent travail (1).



Les quelques observations personnelles que nous avons rapportées ne sont d'ailleurs pas des faits isolés et plusieurs exemples analogues en ont été donnés par divers expérimentateurs.

Dans une observation de Mr. Saenz (2), l'inoculation a été pratiquée avec le liquide d'un kyste thyroïdien chez

1. G. Paiseau et V. Oumansky, *Annales de médecine*, juin 1929.

2. Saenz, Soc. de Biologie, 21 juillet 1928.

une malade suspecte de tuberculose ancienne. Six cobayes reçoivent ce liquide sous la peau. Trois semaines plus tard, un des animaux succombe avec une très notable hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, où l'on met en évidence la présence de quelques bacilles acido-résistants. Le 10 Mai (un mois après l'inoculation) et le 24 Mai (après six semaines) deux animaux sont sacrifiés : mêmes résultats de l'examen. Le 13 juillet au bout de trois mois, les animaux qu'on a laissé survivre sont en parfaite santé : l'un est sacrifié : il présente une micropolyadénopathie, sans que l'on puisse déceler de bacille acido-résistant.

Dans une 2^e observation du même auteur, on inocule à deux cobayes, le 7 avril 1928, l'urine d'une malade suspecte de tuberculose vésicale. On sacrifie un cobaye après six semaines : les groupes ganglionnaires hypertrophiés contiennent des bacilles acido-résistants ; il n'y a aucune lésion viscérale.

La même recherche est négative chez le deuxième cobaye sacrifié trois mois plus tard.

Enfin, dans un cas d'hydrocèle, Mr. Saenz observe une fois de plus des résultats expérimentaux absolument identiques à ceux que nous avons relatés. Nous devons, à ce propos signaler que nous avons personnellement recherché à produire des lésions de cet ordre chez le cobaye avec le liquide de deux hydrocèles d'apparence primitive : dans les 2 cas les examens furent entièrement négatifs.

Une autre observation, des plus caractéristiques, est celle rapportée par M. Burnet (1) :

Un garçon de deux ans présente un kyste du cordon. On inocule dans le péritoine d'un cobaye 4 cmc. de ce liquide.

1. Burnet, *loco cit.*

Le 117^e jour seulement apparaît un ganglion inguinal très petit, qui est porté sur plusieurs tubes de culture : *rien ne pousse*, bien que des bacilles aient été observés sur les frot-tis.

Ce ganglion est reporté sur un 2^e cobaye qui meurt au bout de 130 jours, sans lésion tuberculeuse visible, *sauf de petits ganglions* (un inguinal, un mésentérique, un trachéo-bronchique) où l'on ne trouve pas de bacilles.

Mais six semaines avant sa mort, ce cobaye a présenté un ganglion inguinal des plus nets qui a été reporté sur 2 cobayes : après 5 mois, aucun d'eux ne présente de réaction pathologique.

Ces différentes observations illustrent une fois de plus la nécessité absolue d'un examen minutieux du système lymphatique des cobayes inoculés avec des produits dont on soupçonne la nature bacillaire. On ne peut se contenter de rechercher les lésions macroscopiques banales de la tuberculose type Villemin : l'existence de lésions ganglionnaires dont la nature est démontrée par la présence du bacille de Koch à leur niveau permet d'affirmer cette étiologie tuberculeuse : encore faut-il savoir que c'est entre la 4^e et 5^e semaine qui suit l'inoculation que l'on a le plus de chances de dépister le bacille, celui-ci pouvant disparaître ultérieurement.

§ 3. — Expectoration non bacillifère et tuberculose atypique du cobaye.

Nous avons vu dans les paragraphes précédents comment l'existence d'une forme atypique de l'infection expérimentale du cobaye nous avait permis d'établir l'origine tuberculeuse de diverses arthrites, pleurésies, liquides ascitiques... et d'y décèler ainsi, alors que toutes les explorations selon les procédés classiques avaient échoué,

la présence du bacille tuberculeux. Dès lors on pouvait espérer que cette forme si particulière de la tuberculose expérimentale pourrait apporter une lumière nouvelle sur des faits d'allure paradoxale, telle surtout les observations de tuberculose pulmonaire, d'allure aiguë le plus souvent, avec expectoration non bacillifère. Les faits de ce genre ne sont pas rares et MM. Borel, Broquet et Morenas (1), Cain et Hillemand (2) dans la tuberculose des sujets neufs. M. Chevalier (3) dans un cas de pneumonie caséuse avaient essayé vainement de dépister le bacille de Koch par examen direct après homogénéisation comme par inoculation. Des faits identiques ont été rapportés par MM. Paiseau et Lambling (4) dans un cas de primo-infection de l'adulte, par M. Paiseau et Melle Boegner (5) dans une observation de tuberculose aiguë. Cette anomalie est en particulier assez souvent observée dans la tuberculose des sujets neufs, dite encore de primo-infection, puisque dans les recherches de MM. Broquet et Morenas, chez 71 sénégalais tuberculeux, malgré la répétition en série des examens bactériologiques les plus minutieux, ce n'est que dans deux cas que le bacille de Koch peut être décelé et cela bien que dans un très grand nombre de ces observations les signes cliniques et radiologique, ainsi que l'existence à l'examen anatomique de lésions généralisées avec tubercules caséifiés, ne permettent guère d'expliquer par l'hypothèse de « tuberculose fermée » l'anomalie, constatée. L'observation anatomique de MM. Cain et Hillemand est particulièrement démonstrative à cet égard : les lésions consistaient en alvéolite tuberculeuse avec effraction du contenu bronchique rempli de caséum. De même dans l'obser.

1. *Revue de la Tuberculose*, 1920.

2. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1923.

3. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1923.

4. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1924.

5. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1927.

vation de M. Chevalier. Enfin les observations de MM. Pisseau et Lambling, Pisseau et Mlle Boegner sont des plus intéressantes à ce point de vue : dans un premier cas, il s'agit d'un sénégalais présentant une tuberculose pulmonaire aiguë dite de primo-infection, avec lésions broncho-pneumoniques caséuses et ulcérées, dont l'expectoration abondante et purulente n'a pendant cinq mois, jamais renfermé de bacilles de Koch décelables ni par examen avec homogénéisation, ni par inoculation, alors qu'au contraire un abcès cutané présenté par la malade renfermait de nombreux bacilles acido-résistants. Encore faut-il noter que si dans ce cas l'inoculation a pu, à la période terminale, dépister la présence de bacilles de Koch par inoculation au cobaye, les lésions de celui-ci présentaient un certain nombre de particularités intéressantes à noter. De deux animaux inoculés, l'un a survécu indéfiniment, l'autre après 7 semaines d'inoculation, ne présente qu'une adénopathie inguinale discrète : la biopsie le montre en partie caséifié avec de rares bacilles de Koch et l'animal ne succombe avec des lésions généralisées que quatre mois plus tard.

Dans une autre observation de MM. Pisseau et Lambling l'expectoration d'un marocain porteur d'un volumineux foyer broncho-pneumonique avec nodules caséifiés a donné pendant 7 semaines des résultats négatifs quant à la recherche du bacille de Koch (après homogénéisation). Ce n'est que dans les jours précédant la mort que cette expectoration est devenue bacillifère.

Nous-mêmes avec M. Pisseau avons pu observer un diabétique chez lequel quatorze examens de crachats furent nécessaires avant que l'on put dépister de bacille de Koch, et cela alors que les lésions pulmonaires de type caséux entraînaient une abondante expectoration purée de pois.

Enfin, l'observation de M. Paiseau et Mlle Boegner est parmi les plus significatives : il s'agissait d'une tuberculose aiguë avec lésions multiples pulmonaires et viscérales. L'examen des crachats durant la vie, la recherche du bacille de Koch aussi bien au niveau du foyer broncho-pneumonique (largement ouvert dans les bronches) qu'au niveau des lésions viscérales, tout avait été négatif. Examens directs de crachats après enrichissement, inoculations aux cobayes, recherche du bacille sur les coupes de viscères présentant des lésions tuberculeuses, tout devait montrer l'absence de bacille de Koch. Cependant l'examen anatomique ne permet guère de douter du diagnostic : « les deux poumons sont farcis d'un semis de granulations, et à la partie moyenne du poumon gauche existe un foyer broncho-pneumonique avec zones caséeuses que l'examen histologique montre formé d'îlots de dimensions variables : les parois bronchiques effondrées sont plus ou moins oblitérées par la substance caséeuse, semée de nombreuses cellules géantes : ces îlots forment par places de larges placards qui rappellent la pneumonie caséeuse.

La notion de la forme atypique de la tuberculose du cobaye était-elle susceptible d'expliquer les observations précédentes ? Cette recherche fut pratiquée à deux reprises dans le cas relaté par M. Paiseau et Mlle Boegner, les résultats en paraissent au premier abord assez déconcertants.

Le premier cobaye, inoculé le 22 mai, présente un abcès local au point de l'inoculation, mais sans adénopathie satellite. Le pus de cet abcès ne renferme pas d'acido-résistants ; il cicatrise spontanément et rapidement. Le cobaye meurt cependant le 19 juillet, près de deux mois après la date d'inoculation. L'autopsie, pratiquée par MM. Boquet et Nègre montre l'absence de toute lésion viscérale aussi bien que ganglionnaire.

Le second cobaye, inoculé le 19 juin, meurt le 27 juillet. L'autopsie, faite dans les mêmes conditions, montre l'absence de toute lésion tant au point d'inoculation qu'au niveau des viscères, ainsi que l'absence de bacilles dans les différents groupes ganglionnaires.

La recherche de la forme atypique ganglionnaire de la tuberculose du cobaye paraissait donc également négative, et cela alors qu'on eut pu à juste titre espérer la rencontrer dans les cas précités. Néanmoins nous avons continué à la rechercher, tout d'abord sans résultat favorable, finalement nous avons pu la mettre en évidence dans deux cas différents.

Le premier cas concerne une malade de 67 ans, hospitalisée salle Moiana dans le service de M. le Pr Bezançon en novembre 1928 : elle est fatiguée, touse, est fébrile. Elle a une expectoration muco-purulente assez abondante. Dans ses antécédents : pleurésie double en 1916, et à plusieurs reprises « congestions pulmonaires ». Depuis janvier 1928, elle présente de la dyspnée d'effort, des palpitations. Par ailleurs, on note des déformations répondant à un rhumatisme chronique.

A l'examen des poumons, quelques râles aux bases, et surtout matité au sommet gauche avec diminution du murmure vésiculaire et foyer de râles sous-crépitaux. La radiographie montre une grisaille des deux champs pulmonaires avec importantes déformations des diaphragmes (vestiges des pleurésies anciennes).

L'expectoration ne contient pas de bacille de Koch : un cobaye est inoculé. Il est examiné au mois de mars 1929, soit 4 mois après la date de l'inoculation : on sent à ce moment dans l'aîne droite un ganglion ayant les dimensions d'une petite noisette, avec à ses cotés deux tout petits ganglions en grains de plomb.

En avril, soit 5 mois après l'inoculation, cette adénopathie entre en voie de régression. Vers la fin avril les ganglions

ayant très nettement diminué de volume, l'animal est sacrifié. On trouve alors une importante hypertrophie des ganglions inguinaux du côté droit, qui sont durs, fermes, gris. Les frottis montrent à leur niveau la présence de rares bacilles acido-résistants. Il existe en outre une très notable hypertrophie des ganglions lombaires, mais les groupes bronchiques sont indemnes.

Il n'existe pas de lésion viscérale.

Les ganglions broyés sont reportés sur un 2^e cobaye, l'animal présente au bout de un mois une très grosse hypertrophie des ganglions inguinaux, qui persistent un mois environ puis régressent. Quand l'animal est sacrifié, quatre mois après l'inoculation, il ne présente qu'une très légère hypertrophie des ganglions ou l'on ne décèle pas de bacille de Koch.

Dans la deuxième observation dont nous ne possédons pas les détails cliniques, des crachats ont été inoculés à plusieurs cobayes par le D^r Guillaumin. Les animaux survivent indéfiniment, sauf un qui est sacrifié après six semaines. Il ne présente aucune lésion viscérale et l'animal serait considéré comme sain et l'inoculation tenue pour négative, s'il n'existait dans la région lombaire un assez volumineux ganglion gris sale, ferme, où l'on parvient à dépister quelques très rares bacilles acido-résistants.

Le ganglion lombaire n'est d'ailleurs pas le seul qui soit hypertrophié ; dans le mésentère et au niveau de la bifurcation trachéale on note la présence de ganglions qui sans être très volumineux, sont cependant très nettement plus gros que les ganglions des cobayes sains.

L'ensemble de ces ganglions broyés est inoculé à deux cobayes II et III.

Le cobaye II présente, 20 jours après l'inoculation, un petit ganglion inguinal qui s'accroît peu à peu. Après cinq semaines d'inoculation, ils deviennent très importants, puis persistent avec les mêmes caractères pendant deux mois. A ce moment l'animal est sacrifié : on note une hypertro-

phie très importante de tout le système ganglionnaire, et on décèle de rares bacilles acido-résistants dans un ganglion lombaire.

Le *cobaye III* présente une réaction analogue à celle du cobaye II, bien qu'un peu plus tardive. Puis l'adénopathie régresse, elle a presque complètement disparu fin octobre : l'animal, après 4 mois d'inoculation, paraît en excellent état.

Ainsi, contrairement à ce qu'on pouvait penser en présence des premiers résultats négatifs, l'inoculation au cobaye de crachats suspects d'être bacillifères peut ne donner la preuve de l'origine tuberculeuse des lésions que par la production de lésions uniquement ganglionnaires. On peut alors retrospectivement essayer d'interpréter les résultats des inoculations qui paraissent absolument négatives, et on est en droit de se demander si dans l'observation de M. Paiseau et Mlle Boegner l'abcès présenté par le cobaye au point d'inoculation n'était pas le témoin de cette affection atypique. On se souviendra en effet que dans certaines de nos observations princeps, nous avons pu observer des adénites suppurées complètement abacillaires dont la réinoculation seule démontrait la nature tuberculeuse, ces suppurations abandonnées à elles-mêmes guérissant spontanément.

De plus, il est un point qui mérite d'être signalé : dans cette même observation de M. Paiseau et Mlle Boegner les animaux succombent après deux mois de survie dans un état de cachexie extrême, sans lésion viscérale ni ganglionnaire. Or, nous avons vu que dans certains cas le passage successif de cobaye à cobaye ne déterminait plus, après un certain nombre de générations, de lésion ganglionnaire non plus que d'atteinte viscérale, mais tuait les

animaux dans des délais très courts sans que l'on put découvrir de lésion quelconque. Ces deux faits méritent d'être rapprochés et paraissent susceptibles d'établir l'existence d'une forme spéciale, la forme cachectisante de l'infection tuberculeuse du cobaye.

Dans nos observations, les réinoculations n'ont pas été pratiquées en séries suffisantes pour obtenir un retour à la tuberculose typique du cobaye avec ses lésions viscérales caractéristiques. Ce résultat a par contre été obtenu dans les recherches de MM. Sergent, Durand et Benda, MM. Durand, Kourilski et Benda.

Ces auteurs inoculant sans filtration préalable à deux cobayes les crachats d'un malade atteint de bronchite chronique, crachats où l'on n'avait jamais pu déceler de bacille tuberculeux, voient leurs animaux succomber un mois après l'inoculation, présentant en même temps qu'une intégrité absolue de tous leurs viscères, une atteinte caséuse des divers groupes ganglionnaires où ils parviennent à mettre en évidence des bacilles tuberculeux. Les animaux réinoculés avec ces ganglions meurent dans des délais variables, de 50 à 70 jours, présentant encore des lésions ganglionnaires caséuses, riches en bacilles tuberculeux, mais avec également production de lésions pulmonaires caséuses.

Dans d'autres observations ce n'est qu'au troisième passage chez l'animal que l'on arrive à déterminer des lésions viscérales généralisées.

Enfin, procédant aux mêmes recherches dans un cas comparable mais après filtration préalable, ces auteurs obtiennent un résultat identique.

Tout récemment, M. Paiseau a bien voulu nous communiquer une observation analogue, recueillie à l'hôpital

Héroid. Il s'agit d'un nourrisson de huit mois, qui présente une poussée fébrile avec toux, râles de bronchite disséminés, altération de l'état général. La cuti-réaction est fortement positive, l'examen radiologique montre une ombre opaque occupant les deux tiers supérieurs du poumon droit. L'enfant succombe trois semaines après son entrée à l'hôpital. A l'autopsie, on constate des adhérences au sommet droit, des ganglions bronchiques dont l'un a les dimensions d'une noisette et a un aspect caséeux. Le sommet droit est occupé par une petite masse caséuse. De même à gauche il existe au sommet une lésion caséuse. L'expectoration est très peu abondante, l'examen après homogénéisation ne permet pas d'y déceler de bacille tuberculeux.

Le 26 avril, deux cobayes reçoivent 1 cc. de crachats en inoculation sous-cutanée.

Le *cobaye U. I* présente une réaction locale six jours après, il commence à maigrir, et meurt 25 jours plus tard ; l'autopsie montre une intégrité viscérale, un petit abcès fétide à staphylocoques au point d'inoculation. On n'y décèle pas de bacille tuberculeux ; on ne trouve aucune adénopathie.

Le *cobaye U. II* inoculé dans les mêmes conditions présente également une adénite locale qui augmente peu à peu. Le 30 juin, après deux mois d'inoculation, il a légèrement augmenté de poids, son intradermo-réaction est négative. On le sacrifie le 4 juillet. Ses viscères sont absolument normaux, mais il existe dans la région inguinale un gros abcès ganglionnaire non fistulisé ; par ailleurs les ganglions lombaires, rétro-hépatiques et trachéo-bronchiques sont considérablement augmentés de volume, et l'on y trouve plusieurs bacilles acido-résistants.

Un cc. du pus de l'abcès inguinal du cobaye U. II est réinjecté à un *cobaye U. III* ; celui-ci est sacrifié au bout d'un mois et demi ; il ne présente ni atteinte viscérale ni augmentation de volume des ganglions.

Un autre *cobaye* U. IV reçoit sous la peau 2 cc. du liquide de broyage des ganglions du cobayé U. III. Le 4 juillet il pèse 540 grammes, le 1^{er} octobre, soit après trois mois, son poids atteint 670 grammes, il présente une adénopathie inguinale bilatérale. Le 7 novembre, soit quatre mois après son inoculation, l'animal qui est en parfaite santé est sacrifié. Tous ses viscères sont normaux mais il présente une importante adénopathie inguinale et lombaire, ces derniers ganglions ayant le volume d'un pépin de citron. De même deux ganglions trachéo-bronchiques sont considérablement augmentés de volume, ils pèsent ensemble un peu plus de 1 gramme. Les frottis y décèlent quelques rares bacilles tuberculeux ; ces ganglions sont broyés et inoculés à deux nouveaux cobayes, U. V et U. VI qui sont actuellement en cours d'observation.

Des faits de cet ordre paraissent actuellement de plus en plus nombreux et dans une importante note présentée à la Société d'Etude de la Tuberculose, MM. Léon Bernard, Desbucquois et Thoyez (1) en ont apporté plusieurs observations. Etudiant 13 cas d'expectorations non bacillifères chez des sujets suspects de tuberculose, ils obtiennent un résultat positif dans cinq cas.

Le premier cas concerne un sujet suspect de tuberculose fibreuse ayant eu des hémoptysies et dont l'expectoration n'a jamais permis de décèler de bacille tuberculeux. Un cobaye inoculé le 11 octobre est sacrifié le 5 décembre : ses viscères sont indemnes mais il présente de gros ganglions trachéo-bronchiques et lombaires où l'on décèle deux bacilles de Koch après deux heures et demi d'examen.

1. L. Bernard, Desbucquois et Thoyez. Soc. d'Et. de la Tub., 11 mai 1929.

Dans un autre cas il s'agit d'une femme de 28 ans, ancienne pleurétique qui présente depuis quelque temps un état d'amaigrissement avec expectoration sans bacille. Un cobaye inoculé le 3 juin est sacrifié le 31 juillet : il présente de petits ganglions où l'on trouve quatre bacilles de Koch après une heure d'examen.

Un troisième cas concerne un malade atteint de bronchite chronique chez lequel la bacilloscopie a toujours été négative. Le cobaye inoculé le 26 novembre est sacrifié le 9 janvier ; il présente un gros ganglion inguinal où après quatre heures d'examen on met en évidence huit bacilles tuberculeux.

Les deux observations suivantes concernent des cas un peu plus particuliers : dans le premier il s'agit d'un syndrome de Raynaud avec sclérose pulmonaire. L'expectoration ne renferme pas de bacille de Koch. Un cobaye inoculé le 11 novembre est sacrifié le 23 janvier : la seule lésion constatée est l'existence d'un gros ganglion trachéo-bronchique où l'on décèle plusieurs bacilles tuberculeux.

L'autre cas concerne un malade atteint de lymphogranulomatose maligne avec expectoration abacillaire. Un cobaye inoculé le 5 décembre est sacrifié le 22 février ; dans ses ganglions trachéo-bronchiques on trouve de très nombreux bacilles de Koch.

§ 4. — Septicémies bacillaires et tuberculose ganglionnaire du cobaye

Il est peu de problème qui, autant que celui de la bacillémie et des septicémies tuberculeuses, ait suscité d'aussi ardentes controverses et soulevé autant d'opinions

contradictaires. Pendant longtemps seule fut reconnue comme de nature septicémique la granulie, et cela bien que la présence du bacille de Koch dans le sang des malades atteints de granulie, ne fut pas toujours aisée à démontrer. Lorsqu'en 1885 Landouzy et ses élèves (Laederich en particulier) individualisèrent une nouvelle entité clinique, la typho-bacillose, dont ils soutinrent l'origine tuberculeuse, leur opinion fut ardemment combattue, la nature septicémique, voir même l'existence de la typho-bacillose furent contestées, faute de preuves bactériologiques. Peu à peu cependant la notion de syndrome infectieux répondant au type établi par Landouzy s'était imposé aux pédiatres en particulier, mais l'interprétation en restait délicate, et pour beaucoup d'auteurs le syndrome clinique de la typho-bacillose témoignerait de l'évolution d'un foyer tuberculeux latent, sans bacillémie, et non d'une infection septicémique sans localisation viscérale.

Peu à peu cependant les recherches se multipliaient dans le domaine bactériologique et en dehors même de l'existence de la typho-bacillose, la possibilité du passage de bacille de Koch dans le sang chez les malades porteurs de tuberculose aiguë ou chronique allait être apportée.

Déjà Villemin avait montré que l'inoculation du sang d'un animal tuberculeux à un autre était parfois susceptible de le tuberculiser. S'adressant à un autre mode d'investigation, M. Jousset, en 1903 établissait la fréquence de la bacillémie par le procédé de l'inoscopie : digestion artificielle du sang prélevé chez les tuberculeux, puis centrifugation et recherche du bacille selon la technique usuelle. La méthode fut discutée, mais les autres techniques utilisées (homogénéisation suivant un mode particulier pour l'examen du sang) donnèrent des résultats souvent comparables. La proportion de bacillémie est cependant différemment établie suivant les auteurs : Rosenberger, Petty et Mundelhall, Dellucq l'estiment constante. Pour

Lippmann elle existe dans 30 à 50 % des cas. La proportion des cas positifs est de 13 % dans les travaux de L. Bernard, de 40 % dans les recherches de Mlle Thiers.

L'inoculation aux cobayes donne des résultats qui sont habituellement en contradiction avec les chiffres cités par les auteurs précédents, tous obtenus par la recherche directe du bacille de Koch dans le sang. C'est ainsi que Rumpf et Zeissler qui, par homogénéisation, trouvent le B. K. dans 100 % des cas, ne parviennent à tuberculiser le cobaye que dans une très faible proportion (8 %).

MM. Nobécourt et Darré ont 4 cas positifs sur 48. MM. L. Bernard, Debré et Baron, 4 résultats positifs sur 41 inoculations. Par contre Delbecq en inoculant des doses massives de sang (20 à 40 cc.) aurait eu 12 cas positifs sur 14.

Par ailleurs les expériences de MM. Calmette, Massol et Breton affirment la réalité de la bacillémie chez les animaux tuberculisés.

De toutes ces recherches on paraissait en droit de conclure, avec MM. Arloing, Dufourt et Langeron dans leur rapport au Congrès de Médecine de 1927, que « dans les tuberculoses chroniques il n'y a pas septicémie, mais seulement migrations bacillaires intermittentes et peu nombreuses, ces migrations étant dépourvues de toute expression clinique que nous soyions capable de dépister. Dans les granulies, dans les tuberculoses dites septicémiques, les examens de sang et les inoculations, bien que donnant des résultats un peu plus souvent positifs, n'autorisent pas à employer le terme de septicémie : bactériologiquement la preuve fait le plus souvent défaut : l'état septicémique vrai paraît être une exception, ou *s'il existe ce n'est pas sous la forme bacillaire* ».

Une telle conclusion devait nous autoriser à essayer de trouver dans la production de la tuberculose atypique du cobaye une preuve que les notions classiques ne paraiss-

saient pas susceptibles de donner. Nous avons tout d'abord recherché si, chez les tuberculeux pulmonaires chroniques, l'inoculation du sang pouvait déterminer la tuberculose ganglionnaire du cobaye. Après un premier échec, nous avons obtenu un résultat positif que nous rapporterons brièvement, l'observation en ayant été relatée ailleurs (1).

Mme D..., bacillose pulmonaire dont le début remonte à novembre 1926, sous forme d'hémoptysies répétées, à évolution subaiguë ayant permis à la malade de continuer son travail jusqu'en septembre 1928, date de son hospitalisation. Elle présente à ce moment des signes d'infiltration bilatérale du 1/3 supérieur des poumons avec nombreux bacilles dans les crachats. L'état général est cependant relativement bon.

Brusquement survient une poussée aiguë avec point de côté à la base droite, température à 40° : l'examen montre un foyer pneumonique qui va persister durant un mois environ : la fièvre persiste irrégulière durant tout ce temps puis peu à peu revient progressivement à 37°5-37°8. Pendant les deux mois suivants, persistance de signes apicaux ; la température reste subnormale.

Au 2^e jour de la poussée pneumonique, 20 cc. de sang sont prélevés et inoculés à deux cobayes D. I et D. II (inoculation sous-cutanée).

Le cobaye D. I reçoit sous la peau de la cuisse droite 10 cc. de sang.

Il présente dans les jours qui suivent, une réaction locale importante qui va s'estomper peu à peu. Au bout de trois semaines, la tuméfaction locale a disparu mais il persiste une petite adénopathie inguinale très nettement perceptible et lorsque l'on sacrifie l'animal après six semaines, tous ses viscères sont normaux, mais on retrouve à côté des petits ganglions perçus à la palpation, une

volumineuse adénopathie lombaire et bronchique où l'on décèle plusieurs bacilles tuberculeux caractéristiques.

Ces ganglions broyés sont reportés sur deux cobayes D. III et D. IV qui reçoivent chacun sous la peau 5 cc. de liquide de broyage de ces ganglions.

Le *cobaye D. III* présente une petite adénite inguinale assez modérée ; sacrifié après six semaines, il présente une augmentation de volume très notable des ganglions lombaires et bronchiques, mais l'on ne parvient pas, malgré des recherches prolongées, à y dépister de bacille tuberculeux.

Le *cobaye D. IV*, inoculé dans les mêmes conditions, présente une réaction analogue. Il est sacrifié au bout de trois mois. Ici encore intégrité viscérale, hypertrophie des ganglions lombaires et bronchiques, sans que l'on puisse y dépister de bacille tuberculeux.

Quant au *cobaye D. II*, homologue du cobaye D. I, il présente tout d'abord une réaction inguinale identique qui disparaît au bout de deux mois et demi. Sacrifié après quatre mois, il ne présente plus aucune lésion pathologique.

Ainsi était démontrée pour le cas de D. l'existence d'une bacillémie tuberculeuse dont la preuve était fournie, à l'exclusion des données classiques, par la production de tuberculose ganglionnaire du cobaye. Reportant alors à plus tard la recherche systématique de la bactériémie chez les tuberculeux, que nous ne pouvions, faute de temps, mener de pair avec nos autres recherches, nous avons essayé de démontrer par les mêmes procédés l'existence de formes septicémiques de l'infection tuberculeuse et cela chez des sujets indemnes de toute tuberculose locale.

Un premier résultat positif nous est donné dans l'observation suivante :

M. P... âgé de 25 ans, a toujours été bien portant. Au mois de février 1928 il est pris brusquement de malaise de courbature, se sent asthénique. La température atteint 39°. L'examen à ce moment ne décèle aucun signe de localisation viscérale. Il n'y a pas de troubles digestifs, pas de tymphos, pas d'amaigrissement. La langue est humide, à peine saburrale, il n'y a pas de lésion bucco-pharyngée, pas d'adénopathies. L'abdomen est souple, indolore ; il n'y a pas de météorisme abdominal, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite, pas d'éruption, et en particulier pas de taches rosées. La rate n'est pas perceptible.

L'examen de l'appareil respiratoire est absolument négatif. Le cœur est régulier, bien frappé, il n'y a pas de bruits anormaux ; la tension artérielle est de 12-8. Pas de modifications des réflexes tendineux, cutanés ni pupillaires.

Deux hémocultures sont pratiquées à quelques jours d'intervalle, elles resteront entièrement négatives l'une et l'autre. Le séro-diagnostic pratiqué à deux reprises (quinze jours après le début des accidents, puis deux mois plus tard, reste négatif aussi bien pour les paratyphiques que pour l'Eberth.

Le même état va persister pendant plusieurs semaines (six semaines en tout) caractérisé essentiellement par trois symptômes : *asthénie* d'ailleurs modérée, *amaigrissement* également peu important ; *fièvre* enfin, irrégulière s'élevant parfois à 40°5 pour s'abaisser ensuite à 37°5 : les variations de la tachycardie sont parallèles aux variations thermiques.

Pendant tout ce temps, aucune localisation viscérale ne se manifeste, l'appétit sans être excellent, n'est que partiellement diminué. Le seul incident à noter est l'existence vers la 5^e semaine qui suit le début des accidents, d'une légère périostite autour d'une dent de sagesse, qui ne paraît pas susceptible d'expliquer l'état du malade et qui d'ailleurs disparaît en quelques jours.

En présence d'un tel tableau clinique et en raison du caractère négatif des différents examens pratiqués, l'hypothèse d'une typho-bacillose devenait plausible. Remettant à plus tard un examen radiographique impossible à pratiquer à ce

moment on pratique aseptiquement une prise de 20 cc. de sang qui seront inoculés à deux cobayes.

Peu à peu l'état général du malade s'améliore. La température baisse ; elle redevient normale en avril. Le malade reste affaibli, amaigri, mais progressivement son état s'améliore, il part à la campagne, et en juillet 1929, six mois après le début de sa maladie, paraît en bonne santé. Il faut noter cependant un point particulièrement intéressant : dans le courant du mois de mai le malade présente une *polyadénopathie assez importante*, axillaire, cervicale et inguinale, indolore et apyrétique, qui persiste encore en juin et juillet, mais a presque totalement disparu au mois de septembre.

En résumé, on est en présence d'un syndrome infectieux survenu chez un jeune homme en apparence robuste, sans aucune localisation viscérale, suivi pendant la convalescence de l'apparition d'une adénopathie généralisée, état infectieux dont aucun caractère n'avait permis d'établir l'étiologie.

L'inoculation du sang devait en démontrer l'origine tuberculeuse.

Le cobaye P. I. reçoit le 8 mars 1929, 10 cc. de sang citraté au dixième sous la peau de la cuisse droite. Quinze jours plus tard, alors que le sang s'est complètement résorbé, il présente une petite adénopathie inguinale du côté droit. Cette adénopathie est représentée par un ganglion dur et ferme, qui augmente peu à peu et atteint les dimensions d'un petit pois vers le 40^e jour qui suit l'inoculation. A ce moment il n'existe aucune autre adénopathie appréciable et on ne trouve pas de lésion au point d'inoculation. Le 50^e jour, l'adénopathie est entrée en voie de régression : on sacrifie alors l'animal.

A l'autopsie, on note tout d'abord l'intégrité des viscères : foie et rate sont absolument normaux, péritoine et intestin sont intacts. Il n'existe pas de lésion pulmonaire.

Au point d'inoculation il ne reste pas de trace de l'injection de sang pratiquée sept semaines auparavant, mais dans la région inguinale existent deux ganglions très hypertrophiés : l'un a la taille d'un petit pois, l'autre est un peu moins volumineux. Des frottis pratiqués avec ces ganglions sont colorés au ziehl : trois bâtonnets acido et alcoolo-résistants y sont décelés.

A côté de cette hypertrophie des ganglions tributaires du territoire où a été pratiquée l'inoculation, on trouve de petits ganglions lombaires et mésentériques de beaucoup plus volumineux que les ganglions normaux, mais qui ne sont pas très importants, alors au contraire que l'hypertrophie est très marquée au niveau des ganglions bronchiques : ceux-ci, au nombre de 4 ou 5 sont très volumineux (5 à 6 fois le volume des ganglions normaux).

Ganglions bronchiques et lombaires prélevés seront broyés avec du sable stérile, passés à plusieurs reprises sur une compresse de gaze stérile, puis le liquide à peine trouble obtenu est inoculé aux cobayes P. III et P. IV (chacun reçoit 5 cc. de liquide).

En 48 heures, chez P. III, en 3 jours chez P. IV, le liquide se résorbe totalement mais les *animaux meurent* quinze jours après l'inoculation. A l'autopsie aucun ne présente ni lésion au point d'inoculation, ni atteinte viscérale ; nulle part non plus on ne trouve de lésion ganglionnaire.

Le cobaye P. II, inoculé à la même date que le cobaye P. I présente une réaction locale analogue, bien que moins importante. Deux mois 1/2 après l'inoculation (20 mai 1929) il ne présente plus aucune adénopathie perceptible. Cependant une intradermo-réaction pratiquée selon la technique usuelle est nettement positive. Le 20 juin il est en parfaite santé.

Le 5 juillet, soit 4 mois après l'inoculation, l'animal a considérablement augmenté de poids, il ne présente ni lésion au point d'inoculation, ni adénopathie appréciable. L'animal est alors sacrifié (en présence du D^r. Tixier qui a examiné à plusieurs reprises Mr. P.). On trouve des viscères absolument sains, seule la rate, sans paraître malade est augmentée de volume. Il n'y a pas de chancre d'inoculation, les ganglions inguinaux profonds paraissent un peu augmentés de volume et il n'y aurait semblé-t-il pas lieu d'en tenir grand compte si l'on ne se souvenait que trois mois auparavant la palpation avait montré leur nette hypertrophie.

La région trachéo-bronchique paraît à peu près indemne, mais par contre on trouve dans la région lombaire deux ganglions nettement pathologiques, ainsi qu'en témoigne leur *volume* qui est au moins quatre ou cinq fois celui des ganglions normaux ; leur *aspect* qui est gris sale, terne, et non rosé, enfin la présence de bacilles acido-résistants (deux sont vus après 1/2 heure d'examen).

La rate qui paraissait suspecte est broyée et inoculée à un cobaye P. V : celui-ci est sacrifié deux mois 1/2 plus tard ; il ne présente aucune lésion appréciable ni des viscères ni des ganglions. Les frottis de la rate n'ont d'ailleurs pas permis d'y déceler de bacilles acido-résistants.

Cette observation peut être résumée de la manière suivante : thypho-bacillose cliniquement vraisemblable, dont la nature bacillaire est affirmée par les résultats de l'inoculation au cobaye, celle-ci ayant déterminé non pas les lésions viscérales typiques mais uniquement la forme ganglionnaire de la tuberculose expérimentale, et cela pendant deux générations successives d'animaux.

De cet exemple de thypho-bacillose de forme curable il convient de rapprocher l'observation suivante dont

l'intérêt clinique et bactériologique est rendu encore plus grand en raison des vérifications anatomiques qui ont pu être pratiquées.

Mme W... ménagère, âgée de 34 ans, est hospitalisée salle Moïana le 11 mars 1927, trente jours après un accouchement qui a été en tous points normal. Elle n'a jamais été malade auparavant ; elle a deux enfants bien portants.

Quelques jours avant son hospitalisation, elle a ressenti pour la première fois des douleurs assez vagues au niveau des genoux et des chevilles, douleurs qui peu à peu deviennent plus vives, en mêmes temps qu'apparaissent céphalée, nausées vomissements et fièvre. A ce moment la malade aurait eu une angine légère, elle était très fatiguée, néanmoins durant quelques jours elle n'a pas voulu renoncer à ses occupations.

Peu à peu elle sent son état s'altérer de plus en plus ; elle perd l'appétit, la fatigue s'accroît ; les douleurs articulaires envahissent poignets, coudes, épaules ; la fièvre devient plus élevée si bien que le 11 mars 1929 elle entre à l'hôpital.

On se trouve à ce moment en présence d'une jeune femme au facies coloré, aux pommettes rouges, peu amaigrie semble-t-il, mais répondant mal aux questions qu'on lui pose, paraissant désorientée. Elle est prostrée mais se plaint cependant d'une céphalée assez vive. Les douleurs articulaires, qui d'après ses dires avaient été intenses dans les jours précédents, semblent avoir à peu près entièrement disparu, mais en réalité si tout phénomène subjectif fait défaut, par contre on note encore au niveau des chevilles et genoux la persistance de manifestations inflammatoires avec rougeur, chaleur et tuméfaction légère. La palpation est absolument indolore.

Les signes généraux par contre persistent intenses : fièvre à 39° 5, pouls 112. Les urines sont abondantes (près de 2 litres par 24 heures et la diurèse oscille entre 1 l. 5 et 2 l. pendant toute la durée de la maladie) foncées, ne renfermant ni sucre ni albumine, mais contiennent une notable proportion d'urobiline.

L'examen de la cavité bucco-pharyngée est gêné par un léger degré de trismus qui va d'ailleurs très vite disparaître : la langue est humide, rouge, non saburrale, le pharynx est le siège d'une inflammation érythémateuse peu intense, sans adénopathie concomitante. Il n'existe pas de signe pulmonaire anormal.

Le cœur est régulier, les bruits sont bien frappés, il n'y a pas de signe surajouté. La pression artérielle est de 12-8 au Vaquez-Laubry.

L'appareil digestif ne montre que peu de signes anormaux : l'anorexie n'est que partielle, il n'y a plus ni nausées, ni vomissements, l'abdomen est souple, indolent, non météorisé ; cependant il faut noter l'existence d'une diarrhée assez abondante, jaune verdâtre, un peu fétide, sans douleurs abdominales.

La rate n'est pas perceptible.

On ne trouve aucun signe d'atteinte du système nerveux : l'existence de trismus et la céphalée intense ont fait rechercher les contractures, l'examen minutieux, à plusieurs reprises répété, n'a jamais permis d'en déceler. Les réflexes tendineux, cutanés, pupillaires sont normaux.

Malgré l'atypie de tous ces symptômes, l'existence de la diarrhée, prostration, céphalée intense, l'absence de sueurs, d'anémie... on pense cependant à une crise rhumatismale en raison de l'importance initiale des douleurs articulaires : après avoir laissé la malade en observation durant 48 heures, un traitement salicylé est institué. Entre temps une seule modification a fait son apparition : au niveau de l'index droit, à hauteur de l'articulation métacarpo-phalangienne, se produit une fluxion douloureuse avec un placard érythémateux, ayant les dimensions d'une pièce de 0 fr.50, légèrement infiltrée, qui va d'ailleurs disparaître en trois ou quatre jours sans laisser de traces.

Du 12 au 18 mars, le traitement salicylé est prescrit à la dose de 10 grammes par jour ; mais si les phénomènes articulaires disparaissent (nous avons déjà signalé qu'ils étaient spontanément en voie de régression lors de son entrée dans le service) par contre les signes généraux

ne s'amendent nullement : la fièvre persiste, en plateau, aux environs de 39°, sans rémission matinale, avec tachycardie persistante. L'état général s'altère progressivement, la prostration s'accroît et la malade tombe dans un état d'hébétéude dont on ne peut la tirer. Elle se plaint toujours de douleurs occipitales si intenses que malgré l'absence de tout signe méningé, on pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide limpide, non hypertendu, de composition normale : la recherche des bacilles de Koch y est négative.

D'autre part un signe persiste, accompagnant la prostration, la fièvre, la céphalée : c'est la diarrée initiale qui peu à peu devient plus profuse, s'accompagne de météorisme abdominal. La pression de la fosse iliaque droite devient douloureuse; cependant il n'y a pas d'éruptions, la rate n'est pas perceptible.

Quatre hémocultures vont être pratiquées, en présence de cet état infectieux dont l'origine rhumatismale ne paraît plus devoir être retenue. Toutes vont rester négatives, bien qu'elles aient été conservées pendant plusieurs jours à l'étuve (5 à 12 jours), aussi bien celles pratiquées sur bouillon ascite que celles faites sur milieux ordinaires. L'ensemencement du sang en milieu anaérobie est également négatif.

Le séro-diagnostic vis-à-vis de l'Eberth et des paratyphiques est négatif d'un bout à l'autre de la maladie.

Abattement, fièvre, diarrhée persistent et s'accroissent peu à peu, en même temps qu'un amaigrissement considérable progresse de jour en jour. Le pouls reste accéléré en relation avec l'hyperthermie. Aucune localisation viscérale n'apparaît. Vers la fin du mois une défervescence thermique légère s'ébauche, en même temps que la diarrhée diminue, mais il ne s'agit là que d'une rémission passagère; presque aussitôt la fièvre atteint à nouveau 40° et même 41° par moments. Puis au début d'Avril elle s'abaisse à nouveau, en même temps que le pouls se ralentit; mais durant le même temps la stupeur s'accroît et la malade succombe dans un état d'adynamie complète le 7 avril. Dans les 48 heures qui ont

précédé la mort, on voit apparaître une légère dyspnée et en même temps l'examen pulmonaire qui s'était jusque-là montré négatif, révèle l'existence de matité avec silence à la base droite. La ponction exploratrice donne issue à une toute petite quantité de liquide teinté en rouge, dont on retire 30 cc. sans pouvoir en obtenir une plus grande quantité. Le lendemain (date de la mort de la malade) on pratique une nouvelle ponction exploratrice qui reste négative.

L'examen du liquide le montre formé d'hématies, de cellules endothéliales et surtout de lymphocytes, auxquels s'ajoutent de rarissimes polynucléaires. Le culot de centrifugation sert à la recherche du bacille de Koch qui est négative.

On injecte alors sous la peau de la cuisse 10 cc. de ce liquide à un cobaye W. 1 et une même dose à un 2^e animal W. 2.

L'autopsie de la malade pratiquée 26 heures après la mort ne permet de déceler aucune lésion viscérale : les poumons sont normaux, les fragments prélevés en différents endroits surnagent parfaitement sur l'eau. La base droite est examinée de façon toute particulière, on ne trouve plus trace de liquide ; la séreuse ne présente ni dépoli ni adhérence ; il n'existe ni lésion cicatricielle ni lésion inflammatoire.

Le cœur, d'aspect normal, est ferme. Il n'y a pas d'épanchement dans le péricarde. Il n'y a, sur les coupes, ni modifications de l'endocarde, ni modifications du volume et des dimensions des diverses cavités cardiaques.

L'examen de l'abdomen est tout aussi infructueux : foie et rate sont sains, l'intestin est normal ; il n'y a pas de granulations péritonéales, pas de liquide exsudatif. Les annexes (utérus, ovaires) ont été examinées avec soin : aucune lésion ne s'y observe. Enfin, l'intestin a été plus particulièrement examiné en raison de la diarrhée persistante qu'avait présentée la malade : la seule lésion appréciable est une congestion de toutes les muqueuses du grêle mais très modérée, et sans que l'on puisse déceler d'ulcérations quelconque.

L'examen du système nerveux montre son intégrité.

L'étude anatomique nous apparaît donc comme essentiel-

lement décevante, incapable d'aider au diagnostic étiologique du syndrome clinique si spécial que présentait notre malade. Sans doute l'étude anatomique permettait d'éliminer les diagnostics initiaux de rhumatisme, de typhoïde, d'endocardite.... mais il n'apportait aucune preuve en faveur de l'origine tuberculeuse possible du syndrome observé étiologie dont la preuve allait être donnée par les résultats de l'inoculation au cobaye (1).

Le pouvoir pathogène de ce liquide pleural apparaît au premier abord comme assez réduit, puisque le *cobaye W I* inoculé le 5 avril 1929, après avoir présenté une adénopathie inguinale correspondante un mois après, voit cette hypertrophie ganglionnaire s'effacer peu à peu. En juillet elle a totalement disparu ; en octobre 1929 le cobaye paraît absolument indemne ; son poids est passé de 400 grammes à 700 grammes environ.

Le *cobaye W II* présente au début une réaction identique, peut-être un peu plus précoce, puisque l'adénopathie est appréciable dès le 20^e jour qui suit l'inoculation. Dans le courant de juin elle devient un peu plus importante ; le cobaye, en bon état général, est sacrifié au bout de six semaines.

Au premier examen, l'animal paraît indemne : il n'y a pas trace de lésion viscérale, le foie, la rate, les poumons, l'intestin sont normaux. On ne trouve pas non plus de lésions au siège de l'inoculation et les ganglions inguinaux eux-mêmes ne paraissent guère hypertrophiés : il semble que l'impression d'adénopathie perceptible pendant la vie de l'animal tenait à l'existence de petits pelotons graisseux sous-cutanés.

Mais dans le mésentère et surtout dans la région lombaire, on trouve une hypertrophie ganglionnaire des plus nettes ; certains groupes sont peu augmentés, les ganglions ne dépassant pas le volume d'une lentille ; d'autres, plus volumineux au contraire (surtout les ganglions rétro-hépatiques)

1. L'inoculation de fragments de foie et de rate a donné également naissance chez le cobaye à une tuberculose ganglionnaire avec présence de rares bacilles tuberculeux. L'inoculation de fragments de poumons a été négative.

atteignent le volume d'un petit haricot. Les ganglions sont fermes, durs, ne laissant sourdre aucun liquide — mais les frottis de l'un d'eux montrent la présence de plusieurs bacilles acido et alcoolo résistants typiques.

La totalité des ganglions, broyée suivant la technique usuelle, sert à réinoculer deux nouveaux cobayes W III et W IV.

Le cobaye W III, un mois plus tard, présente une assez volumineuse adénopathie inguinale ; il est sacrifié 40 jours après la date de l'inoculation ; tous les viscères sont indemnes, mais par contre tous les groupes ganglionnaires sont le siège d'une hypertrophie des plus importantes (surtout en ce qui concerne les groupes trachéo-bronchiques) mais il faut deux heures d'examen pour dépister sur les frottis de ces ganglions un bacille acido et alcoolo-résistant.

Le cobaye W IV ne commence à présenter d'hypertrophie de ses groupes ganglionnaires de l'aîne que deux mois après avoir été inoculé. Cette adénopathie devient importante, puis commence à regresser en août. A ce moment on prélève par biopsie un de ces ganglions : trois bacilles acido et alcoolo-résistants sont vus. Cependant la plaie se cicatrise parfaitement bien ; en septembre l'animal a engraisé ; en octobre, état général parfait ; il ne subsiste aucune trace de la lésion ganglionnaire non plus que de l'intervention.

Les observations que nous venons de rapporter ne sont pas les seules qui aient été observées, où la nature bacillifère du sang de tuberculeux ait pu être démontrée par la production de tuberculose ganglionnaire à l'exclusion de toute lésion viscérale.

C'est ainsi que MM. Bonciu et Jonesco (1) dans le laboratoire du professeur Cantacuzène, inoculent dans le péritoine de cobayes le sang de trois malades atteints de granulie. Un cas fut complètement négatif ; dans un deuxième l'inoculation détermine une tuberculose viscé-

1. Bonciu et Jonesco, *Biologie Roumaine*, 1928.

rale généralisé. Enfin dans le troisième cas l'animal succombe 72 jours après l'inoculation : il ne présente aucune lésion viscérale, mais un ganglion mésentérique est très nettement hypertrophié et l'on y trouve de nombreux bacilles acido et alcool-résistants.

(Dans une même série d'expériences faites avec le sang prélevé dans les mêmes conditions, mais inoculé seulement après filtration, les auteurs obtiennent les résultats suivants : rien dans le premier cas ; dans le deuxième le cobaye meurt cachectique au bout de 92 jours sans lésions viscérales, et les ganglions mésentériques contiennent de rares bacilles de Koch et des cellules géantes ; dans la troisième observation enfin, le filtrat donne au cobaye une tuberculose typique.)

Dans une série d'expériences d'un autre ordre, M. Valtis et Mlle Misiewicz (1) inoculent à des cobayes le sang de femmes tuberculeuses en période menstruelle : dans leurs observations aucune lésion viscérale n'apparaît chez les animaux, si longue que soit la durée des expériences, mais ils déterminent uniquement une hypertrophie des ganglions lymphatiques avec présence de bacilles acido et alcool-résistants.

De même MM. Armand-Delille, Saenz et Bertrand (2) reproduisent une tuberculose atypique du cobaye par inoculation du sang de granulique.

Enfin un exemple des plus intéressants, à rapprocher de nos observations personnelles, est l'histoire rapportée par MM. Debré et Bonnet (3).

1. Valtis et Mlle Misiewicz, Soc. Biologie, juin 1928.

2. Armand-Delille, Saenz et Bertrand, Société de Biologie, 1928.

3. Debré et Bonnet, Société de Biologie, 1928.

Dans cette observation il s'agit d'un enfant de 11 ans n'ayant rien eu jusqu'au mois d'août 1927. Sa sœur par contre a présenté un érythème noueux suivi de pleurésie séro fibrineuse.

En août 1929, l'enfant se plaint de lassitude, durant jusqu'en octobre. A ce moment, la fatigue augmente, la fièvre apparaît, le malade se plaint de céphalée. Il n'y a ni abattement ni anorexie. Le seul renseignement fourni par l'examen est l'existence d'une splénomégalie très nette.

En 2 à 3 semaines, toute rentre dans l'ordre et, durant l'année qui suit, on n'observe aucun signe morbide.

Hémoculture et séro-diagnostic restent négatifs.

Le 10 novembre, 2 cmc. de sang sont inoculés sous la peau d'un cobaye qu'on sacrifie le 7 février, sans qu'il ait présenté aucun signe de réaction pathologique.

Il présente à côté de viscères absolument sains, une atteinte de ses ganglions lombaires, trachéo-bronchiques et inguinaux, et dans ces derniers on décèle des bacilles acido-résistants typiques.

De ces différentes observations (1) on peut admettre la fréquence relative des cas où l'on peut mettre en évidence dans le sang de tuberculeux la présence du bacille de Koch, et cela non par la production des lésions viscérales typiques de l'infection du cobaye, mais uniquement par l'apparition de lésions ganglionnaires dont l'origine est affirmée par la présence du bâtonnet acido et alcool-résistant.

Mais si intéressante que peut être cette recherche, tant pour le diagnostic des septicémies tuberculeuses que pour

1. Notons encore que MM. Léon Bernard et Desbucquois ont pu mettre en évidence dans 5 cas sur 15, la présence de bacilles tuberculeux dans le sang de malades en période menstruelle, par la production de lésions ganglionnaires à l'exclusion de toute lésion viscérale. Les animaux témoins sacrifiés au bout de cinq mois ne présentaient plus aucune lésion.

l'appréciation de la fréquence des bacillémies chez les tuberculeux, elle présente surtout une importance considérable parce que la présence du bacille dans le sang implique la possibilité de son passage dans le placenta et pose le problème de la transmission héréditaire du bacille tuberculeux.

§ 5. — Tuberculose atypique du cobaye et transmission héréditaire de la tuberculose.

La présence du bacille de Koch dans le placenta, dans le sang du cordon, comme dans les organes de fœtus morts de mère tuberculeuse ou prélevés au cours d'opérations césariennes ou d'avortements thérapeutiques, a été depuis longtemps considérée comme la preuve indispensable qui permet d'établir la réalité de la notion d'hérédité tuberculeuse. Si la clinique avait depuis de très nombreuses années établi qu'un « phtisique est fils de phtisique » la preuve de la transmission directe du germe causal n'avait pu en être donnée, et les découvertes de Villemin et de R. Koch apportaient les possibilités d'en démontrer la réalité.

Les expériences entreprises à ce sujet ne donnèrent tout d'abord que des résultats négatifs et si quelques exceptions paraissaient possibles, dans l'immense majorité des cas il semblait établi que le bacille de Koch de la mère ne se transmet pas au fœtus, si l'on met à part les formes de tuberculose généralisée de la mère avec lésions importantes du placenta. On avait en effet en vain cherché par l'examen direct sur des coupes en série le bacille dans le placenta, ou si on l'avait trouvé dans des cas rarissimes, c'était à titre de bacilles isolés sans rôle pathogène démontré. De même en ce qui concerne la recherche du bacille dans les organes de fœtus morts nés

de mère bacillaire. L'inoculation de sang placentaire, de fragments de placenta, de fragments de fœtus issus de tuberculeuses n'avaient qu'exceptionnellement déterminé des lésions de tuberculose viscérale chez le cobaye. Par ailleurs on avait fait remarquer que durant les premiers mois de la vie la cuti-réaction tuberculinique était négative on avait conclu à la non-contamination de tels enfants, la présence de bacilles de Koch vivants si petit qu'en soit le nombre, dans l'organisme, suffit à donner une réaction cutanée positive à la tuberculine, et cela aussi bien quand les germes sont à l'état latent que lorsqu'ils entraînent des accidents évolutifs.

Ainsi les recherches expérimentales tendaient-elles à détruire les notions classiques concernant la transmission héréditaire du bacille de Koch, celle-ci étant considérée comme « pratiquement inexistante » puisqu'il n'y aurait dans toute la littérature que 112 ou 114 cas de tuberculose héréditaire vérifiée bactériologiquement, selon les méthodes classiques de recherche de la tuberculisation du cobaye. L'importance d'une telle conception devait être capitale, puisqu'elle aboutissait à des conclusions thérapeutiques des plus précises : séparer, dès leur naissance, de leurs parents les enfants de phtisiques, devait suffire à éviter leur contamination.

Si en pratique la valeur d'une telle thérapeutique préventive ne se discute pas, est-ce dire que l'on doit admettre sans réserves la base expérimentale qui en a été le point de départ ? Peut-on, à la suite de travaux récents, nier l'importance et la fréquence de la transmission héréditaire du bacille tuberculeux ?

Déjà il est difficile de voir dans les réactions à la tuberculine un argument suffisant pour éliminer l'existence de bacilles tuberculeux dans l'organisme. Au cours des fièvres éruptives de l'enfance, comme d'ailleurs au cours de bien d'autres états pathologiques, on voit disparaître une réac-

tion cutanée qui était auparavant fortement positive, et le redeviendra ultérieurement sans que l'on puisse un instant envisager la possibilité de la disparition du foyer bacillaire.

D'ailleurs il nous paraît intéressant de rappeler que dans nos expériences nous avons vu, à plusieurs reprises, des animaux porteurs de lésions bacillaires importantes caractérisées par la présence du bacille tuberculeux, présenter une cuti-réaction négative parfois d'un bout à l'autre de la durée de l'observation. D'autres fois, c'est pendant des mois que la réaction est négative avant de devenir positive. Parfois encore une réaction nette tout d'abord devenait par la suite impossible à mettre en évidence à nouveau, et cela également (bien que les résultats positifs soient plus régulièrement observés) avec les intradermo-réactions, moins infidèles que les autres dans l'appréciation des réactions cutanées à la tuberculine. Enfin il faut signaler que les animaux inoculés avec des filtrats tuberculeux ont souvent des réactions négatives à la tuberculine.

Les résultats si bienfaisants de la prophylaxie post-natale autorisent-ils à écarter l'existence d'une contamination in utero ? Il ne semble pas que même du seul point de vue théorique, on soit autorisé à tirer une telle conclusion, une réinfection massive chez un sujet porteur d'une infection atténuée ou latente pouvant aussi bien qu'une infection première donner naissance aux mêmes accidents.

En réalité c'est surtout dans la notion de formes atypiques de l'infection expérimentale du cobaye qu'il faut chercher les principaux arguments capables d'orienter dans une voie nouvelle les recherches sur le problème de l'hérédité tuberculeuse.

La notion des formes atypiques de l'infection tuberculeuse du cobaye ouvre des horizons nouveaux à ce problème de l'hérédité tuberculeuse : « il faut reconnaître,

écrivent MM. Arloing et Dufourt, que ce grand chapitre de l'hérédité tuberculeuse que l'on croyait définitivement clos, demande à être envisagé sous un aspect nouveau. » Dans cet ordre d'idées, les premières recherches faites en série sont celles de MM. Calmette, Valtis, Nègre et Boquet, d'une part, de MM. Arloing et Dufourt d'autre part. Elles concernent tout d'abord des faits expérimentaux observés au cours des recherches poursuivies par ces auteurs dans l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. Nous laisserons ici les parties intéressant la question du virus filtrant, pour n'envisager que les résultats concernant la production de lésions atypiques de la tuberculose du cobaye.

Dans une première série d'expériences faites par M. Calmette, douze cobayes ayant été inoculés avec des filtrats de produits bacillaires, trois des animaux succombèrent au bout de un mois avec des lésions strictement ganglionnaires où l'on décelait des bacilles acido-résistants, et la réinoculation sans filtration préalable cette fois de ces ganglions reproduisit encore une forme exclusivement ganglionnaire de la tuberculose du cobaye, avec présence de bacilles de Koch dans les lésions.

Mais le fait capital de cette expérience est l'existence, dans le même lot, d'un cobaye femelle qui donne naissance à deux petits, dont l'un succombe et n'est pas examiné, et dont l'autre sacrifié immédiatement après sa naissance est trouvé porteur d'un ganglion mésentérique qui a les dimensions d'un petit pois et qui renferme des bacilles de Koch typiques.

Dans un deuxième groupe d'expériences, une femelle en état de gestation est inoculée avec le filtrat d'une culture de bacille tuberculeux. Vingt jours après elle met bas quatre petits, dont un est sacrifié immédiatement après sa naissance. On trouve sous le foie, autour des vaisseaux portes, un ganglion hypertrophié et dans les frottis

de ces ganglions on trouve quelques amas de bacilles acido-résistants typiques.

Dans ces expériences, des cobayes femelles inoculées sous la peau avec des produits renfermant des bacilles tuberculeux — et peu importe, pour le moment, la forme sous laquelle ces bacilles sont dans le filtrat de culture de B. K. — ces femelles donnent naissance à des petits qui paraissent sains, qui survivent indéfiniment si on les abandonne à eux-mêmes, mais dont les ganglions contiennent cependant le bacille acido et alcool-résistant, témoin de leur infestation intra-utérine, la présence d'hypertrophie ganglionnaire contenant le bacille de Koch permettant seule d'affirmer que le bacille tuberculeux a traversé le placenta pour infecter le fœtus.

MM. Arloing et Dufourt (1) rapportaient à la même époque un fait en tous points comparable : ils avaient inoculé avec le filtrat d'un pus tuberculeux une femelle en gestation. Le fœtus issu de celle-ci présentait une hypertrophie manifeste des ganglions lombaires, avec intégrité des viscères et ici encore, les frottis des ganglions montraient la présence de bacilles tuberculeux typiques.

Peu de temps après, dans l'étude de la transmission héréditaire du bacille de Koch chez l'homme on devait trouver des faits identiques. Le 16 février 1926, MM. Arloing et Dufourt communiquaient à l'Académie de Médecine l'observation d'un enfant issu de mère tuberculeuse, séparé d'elle dès sa naissance, et ayant succombé six semaines plus tard sans aucune lésion apparente à l'autopsie, en dehors d'une légère hypertrophie des gan-

1. Arloing et Dufourt, Académie des Sciences, 9 nov. 1925.

glions mésentériques où l'on décelait de très rares bacilles tuberculeux.

La pulpe de ces ganglions réinoculés (après filtration il est vrai) à de nouveaux cobayes, déterminait chez eux un état de cachexie considérable, et tous les animaux sacrifiés dans des délais variables ne présentaient encore que des lésions d'hypertrophie ganglionnaire avec nombreux bacilles acido-résistants.

Si dans cette observation les lésions ganglionnaires du cobaye ont été reproduites par inoculation de filtrats, il n'en est plus de même dans les cas rapportés par MM. Calmette, Couvelaire, Valtis et Lacomme. Ces auteurs présentaient à l'Académie des Sciences le 15 novembre 1926 une note d'importance capitale dont les principaux caractères sont résumés dans les lignes suivantes :

« Du 1^{er} janvier au 23 septembre 1926, 99 femmes tuberculeuses pour lesquelles la séparation de la mère et de l'enfant avait été jugée nécessaire, sont venues accoucher ou avorter à la clinique Baudelocque. Sur 100 enfants ou fœtus expulsés par ces 99 femmes, trois ont été expulsés avant le sixième mois (avortement), 12 sont morts ou sont décédés quelques heures après leur naissance et 85 sont nés viables. Parmi ces derniers 6 sont morts à la clinique, 3 par infection pulmonaire et 3 par dénutrition progressive. Le déchet global fut donc de 21 enfants ou fœtus. De ces derniers, 10 seulement purent être autopsiés et ont fait l'objet de nos recherches.

Sur 4 enfants (dont deux extraits par opération césarienne) morts-nés issus de mère tuberculeuse, nous avons trouvé chez trois d'entre eux à l'examen direct du produit d'écrasement des ganglions coronaires, mésentériques et du hile du foie des bacilles tuberculeux. L'inoculation

de la pulpe de ces ganglions, ainsi que celle du foie et de la rate, ont été positives pour quatre de ces enfants. Celles des filtrats sur bougie Chamberland L2 ont été également positives pour trois enfants sur quatre (jusqu'ici).

D'autre part, deux enfants pesant l'un 3.420 gr. et l'autre 2.000 gr. a leur naissance, meurent sans cause apparente le premier à 18 jours par dénutrition, le deuxième à trois jours. Leurs organes sont en apparence indemnes et ne contiennent pas de bacille tuberculeux, mais les résultats d'inoculation du produit de broyage de ces organes sont positifs.

Au total, sur 9 enfants ou fœtus n'ayant eu après leur extraction ou naissance, aucun contact avec leur mère tuberculeuse, il a été possible dans trois d'entre eux, de trouver des B. K. à l'examen direct, et *tous* avaient dans leurs viscères et dans les ganglions coronaires et mésentériques des *éléments virulents* qui inoculés au cobaye provoquaient presque constamment l'apparition *dans les groupes ganglionnaires* de *formes bacillaires* colorables par le procédé de Ziehl, peu nombreuses, que l'on ne pouvait parfois déceler que par des examens prolongés et minutieux, mais parfaitement nets.

Jusqu'ici pour 4 de ces enfants, l'inoculation de leurs organes s'est montrée virulente et pour l'un d'entre eux l'inoculation au cobaye du suc des ganglions mésentériques a déterminé au bout de six mois seulement, comme unique lésion visible, une légère adénopathie trachéo-bronchique sans caséification, avec bacilles tuberculeux abondants. »

Ainsi dans de nombreux cas, la production de lésions ganglionnaires bacillifères est le seul témoin qui vienne affirmer la tuberculisation du fœtus *in utero*. Sans doute la production de tuberculose généralisée type Villemin

peut être réalisée par inoculation d'organes d'enfants morts-nés de mère tuberculeuse, ou encore avec le sang du cordon. MM. Calmette, Valtis et Lacomme l'ont observée, MM. Brindeau et Nattan-Larrier, Lutzenfrey, Monckeberg, Sergent... l'avaient déjà noté. Dans une note récente à l'Académie de Médecine (18 juin 1929), MM. Brindeau et Cartier observent dans un nombre important de cas la tuberculose du cobaye. Dans 25 cas sur 34 examinés en ce qui concerne le sang du cordon, dans 13 cas sur 22 pour le sang de la mère, dans 11 cas sur 31 pour le placenta, la recherche du bacille tuberculeux est positive soit par examen direct, soit grâce à l'inoculation.

Dans un certain nombre de cas cependant, les résultats sont négatifs ou encore contradictoires : ainsi parfois l'examen direct montre la présence du bacille tuberculeux mais l'inoculation est négative ; d'autres fois les animaux paraissent malades dans les premiers mois qui suivent l'inoculation, semblent sur le point de succomber, mais peu à peu reprennent du poids et certains d'entre eux semblent absolument sains dans des délais très éloignés, 12 mois, 17 mois et plus.

De tels faits nous paraissent explicables par la notion des formes atypiques de l'infection tuberculeuse du cobaye et l'observation suivante (due à l'obligeance de MM. Lévy-Solal et Jeannet) en est un remarquable exemple :

Mme X. présentant des lésions tuberculeuses importantes en évolution, affirmées par l'examen clinique, radiologique et bactériologique (très nombreux B. K dans les crachats) accouche, à l'Hôpital Saint-Antoine le 2 mars 1929 d'un enfant qui, séparé d'elle immédiatement, meurt deux heures après sa naissance.

L'autopsie ne montre aucune lésion viscérale ; les poumons, rate, foie, intestin, le péritoine ne présentent aucune

lésion. Il existe une très légère adénopathie trachéo-bronchique, les ganglions lombaires et mésentériques, sans être très volumineux, sont cependant plus gros que normalement.

Les ganglions de chacun de ces groupes servent d'une part à faire des frottis d'autre part à l'inoculation de deux cobayes. Malgré de très longues recherches, on ne parvient pas à dépister de bacilles tuberculeux sur aucun frottis.

Chacun des deux cobayes reçoit sous la peau 10 cc. de liquide de broyage des ganglions le 2 mars 1929.

Le cobaye I présente au bout de 25 jours une adénopathie inguinale qui très rapidement s'accroît ; le 15 avril elle atteint les dimensions d'une grosse noisette et l'on sent à côté d'elle deux ou trois autres ganglions plus petits. Le 30 avril, l'adénopathie persiste, mais les ganglions satellites ont disparu. Le 30 mai, l'adénopathie inguinale est en voie de régression. Le 30 juin il ne reste qu'un petit nodule à peine perceptible. Le 15 juillet, il ne reste aucune trace de l'atteinte ganglionnaire. En octobre, au bout de 8 mois l'animal est en excellent état.

Le cobaye II, inoculé à la même date dans les mêmes conditions présente une réaction analogue, c'est-à-dire que le 30 mars il présente une adénopathie importante qui devient considérable le 15 avril, soit 40 jours après l'inoculation. L'animal est alors sacrifié, le cobaye I servant de témoin.

A l'autopsie, intégrité parfaite des viscères : péritoine lisse, sans exsudats, rate petite, lisse, foie normal, de même que les poumons.

Par contre dans la région inguinale droite on trouve l'adénopathie perçue durant la vie ; elle est importante, le ganglion hypertrophié atteignant le volume d'une noisette. Il est gris, dur, ferme, mais la coupè montre en son centre, une gouttelette purulente : celle-ci examinée

au microscope, ne décèle pas de B. K. ; le pus est formé de polynucléaires peu altérés.

Dans la région lombaire, de même que dans la région trachéo-bronchique, les ganglions sont nettement hypertrophiés, mais sont loin d'atteindre les dimensions comparables à celles du ganglion inguinal. Les frottis de ces ganglions permettent, après de très longues recherches de déceler deux bacilles acido-résistants.

Deux cobayes III et IV sont inoculés avec le produit de broyage des ganglions du cobaye II.

Le cobaye III est inoculé avec le produit de broyage du ganglion inguinal. Un mois après il présente un chancre d'inoculation, une adénopathie considérable à type caséeux. Sacrifié après six semaines, on trouve des lésions généralisées de tuberculose, avec atteinte de tous les viscères, réalisant le type classique décrit par Villemin. Les frottis des différents viscères contiennent de nombreux bacilles de Koch.

Le cobaye IV est inoculé avec le produit de broyage des ganglions lombaires et bronchiques du cobaye II. Dans les mêmes délais que le cobaye III il présente une réaction inguinale analogue, et l'animal meurt 7 semaines après la date d'inoculation ; comme dans le cas précédent, on trouve des lésions de tuberculose viscérale généralisée, avec présence de très nombreux bacilles de Koch.

Cette observation présente un triple intérêt : 1^o parce qu'en raison des conditions où elle a pu être pratiquée toute possibilité d'une infection accidentelle doit être écartée, démontrant ainsi — et cela en l'absence de lésion appréciable du placenta — la possibilité de tuberculisation du

fœtus *in utero* ; 2° cette tuberculisation n'a pu être démontrée que par la connaissance de la forme ganglionnaire de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye ; 3° enfin, après un premier passage chez le cobaye qui se montre incapable de déterminer chez lui d'autre lésion que des lésions ganglionnaires curables, le virus tuberculeux issu des ganglions du fœtus acquiert un pouvoir pathogène beaucoup plus grand : il devient capable de tuer en quelques semaines avec des lésions de tuberculose généralisée, ce retour à la forme classique type Villemin de la tuberculose du cobaye étant ici rapidement réalisé, alors que dans la plupart des cas on ne peut l'obtenir qu'après de nombreux passages (cinq par exemple dans l'observation de MM. Durand, Kourilski et Benda).

De tous les faits précédents, on peut concevoir le problème de l'hérédité tuberculeuse de la manière suivante :

1° Chez les femmes tuberculeuses il existe dans le sang à certaines périodes des bacilles tuberculeux sous forme non du bâtonnet de Koch, mais sous la forme atypique — forme filtrable disent MM. Calmette, Arloing et Dufourt et leurs collaborateurs — qui sont susceptibles de traverser le placenta ;

2° Le passage du bacille tuberculeux, en particulier sous cette forme atypique, dans le sang du cordon est démontré expérimentalement par les travaux de Couvelaire, Calmette et leurs élèves, Brindeau et Cartier.

3° Ainsi s'explique l'infection du nouveau-né, qui montre d'une façon si fréquente dans ses ganglions la présence du bacille tuberculeux atypique — de l'ultra virus — et cela alors que toute cause d'erreur doit être écartée ;

4° Quelle influence exercera sur la santé des nouveau-nés ce bacille tuberculeux atypique qui a envahi les tissus fœtaux ?

Ici les opinions divergent : pour les uns ce rôle est très réduit, bien que la mort puisse survenir pendant les premières semaines qui suivent la naissance : ce sont des nourrissons qui, bien que séparés dès leur naissance de leur mère tuberculeuse, et placés dans d'excellentes conditions hygiéniques, dépérissent, s'étiolent, se cachectisent et succombent malgré tous les traitements. Mais si l'enfant ne succombe pas à ce syndrome de dénutrition progressive, il n'a ultérieurement plus rien à craindre, la virulence du germe n'étant pas susceptible de réveil et ce virus ne sensibilisant pas l'organisme à l'égard des surinfections venues du dehors.

Mais si l'on se souvient que M. Debré a montré la possibilité du phénomène de Koch chez les animaux inoculés avec des filtrats, on est en droit de se demander si les enfants qui ont doublé le cap des premières semaines n'ont plus à compter jamais avec le virus tuberculeux qu'ils hébergent — et M. Arloing estime que l'infection par le virus atypique explique bien des retards de croissance observés chez tels enfants issus de mère tuberculeuse.

De plus il n'est pas sûr du tout que, soit dès la 1^{re} année, soit plus tard, lorsque le nourrisson est devenu enfant, les bacilles conservent leur virulence atténuée. A l'occasion de fatigue, d'une des maladies dites anergisantes, on voit leur virulence augmenter, et il n'est pas impossible de voir dans ces germes l'origine de lésions tuberculeuses d'apparition tardive. Il est ainsi difficile de juger de l'état ultérieur de l'enfant infecté par le bacille atypique, et s'il peut apparaître souvent qu'il n'est pas sensibilisé, il n'est pas en réalité de fait qui permette de l'affirmer.

Nous terminerons en rapportant une observation qui, bien qu'elle soit essentiellement faite de constatations négatives,

tives, n'en présente pas moins un certain intérêt. Dans le service de Monsieur le Pr. Devraigne, succombe, 15 jours après sa naissance, avec quelques signes pulmonaires aigus, un enfant issu de parents suspects d'être atteints de tuberculose (coxalgie chez la mère, bronchite chronique chez le père), et qui a été soumis à la vaccination par le B. C. G. On demande à l'examen anatomique et bactériologique de déterminer si possible la cause de la mort.

L'autopsie ne montre guère qu'un foyer congestif, d'apparence banale, de la base pulmonaire droite et du 1/3 moyen du poumon gauche. Le système ganglionnaire ne paraît pas intéressé. Deux cobayes sont inoculés : le premier avec le produit de broyage de tous les ganglions prélevés, le deuxième avec des fragments de poumon congestionné. Les animaux sont observés durant six semaines pour le premier, trois mois pour le second. Ils ne présentent ni réaction locale ni générale, et quand on les sacrifie il n'existe ni lésion viscérale, ni la moindre hypertrophie ganglionnaire. Les animaux éprouvés à la tuberculine ont donné des réactions négatives.

On semble ainsi en droit d'éliminer de façon absolue toute transmission héréditaire de la tuberculose (hypothétique) des parents, de même que l'on peut rejeter ici toute hypothèse d'une action nocive du B.C.G.

A côté des affections que nous avons étudiées jusqu'ici, scrofule, épanchements séro-fibrineux, septicémies et bacillémies tuberculeuses... il y aurait lieu de chercher dans des affections différentes dont l'étiologie est le plus souvent imprécise, si la notion des formes atypiques de l'infection tuberculeuse du cobaye ne serait pas susceptible d'apporter une preuve en faveur de l'origine tuberculeuse souvent soupçonnée sans qu'on puisse, faute de preuve bactériologique, l'affirmer. Parmi les affections

qui mériteraient d'être étudiées à cet égard, il faut faire une place prépondérante aux affections de la rate et des ganglions, aux leucémies et principalement à la maladie d'Hodgkin, dont beaucoup d'auteurs admettent, bien que la démonstration n'en soit pas toujours faite, la nature tuberculeuse. Nous n'avons pu réunir de documents à ce sujet, mais il nous paraît intéressant de rappeler ici une observation relatée par MM. L. Kindberg et Garcin dans les *Annales de Médecine* (octobre 1928) concernant un cas « d'érythrémie avec splénomégalie bacillifère. » La rate put être prélevée trois heures après la mort, elle est gorgée de sang mais ne présente pas de lésion tuberculeuse et les frottis ne décèlent, pas plus que les coupes, de bacilles tuberculeux.

« L'inoculation donne les résultats suivants : un des cobayes ne parut pas réagir, mais le 2^e mourut au bout de deux mois avec un amaigrissement manifeste (100 gr.) et une *hypertrophie dure du système ganglionnaire inguinal et lombaire*. Pas de chancre, pas de réaction ou de lésion viscérale. Aucune lésion typique d'ailleurs des ganglions ; ni sur frottis ni sur coupe on ne peut y déceler de B.K., ni aucune forme microbienne ou mycélienne. Mais l'inoculation du ganglion inguinal à un autre cobaye provoqua chez ce dernier une tuberculose envahissante et typique avec chancre d'inoculation, adénopathie caséeuse, tubercules confluent de la rate et du foie, toutes lésions très riches en bacilles de Koch typiques avec leur acido-alcool-résistance habituelle ».

De cette observation, MM. Kindberg et Garcin tirent la conclusion suivante (en ce qui concerne le résultat de l'inoculation) : « la première inoculation n'ayant été suivie que d'une réaction ganglionnaire d'apparence banale... nous avons sur le moment éliminé toute idée de tuberculose, mais la réinoculation de ce ganglion devait donner une tuberculose typique... c'est là l'expérience même de

Fontes qui en 1910 se basait sur elle pour édifier la théorie des formes filtrantes du bacille de Koch. Par là notre observation pourrait illustrer certaines des recherches actuelles sur l'ultra-virus tuberculeux. »

En effet, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, il existe de nombreuses analogies entre les lésions que nous avons observées chez le cobaye et celles produites par inoculation de filtrats tuberculeux.

CHAPITRE III

A QUOI RÉPOND CETTE FORME ATYPIQUE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE DU COBAYE ? SES RAPPORTS AVEC LES LÉSIONS DES ANIMAUX INOCULÉS AVEC LES FILTRATS TUBERCULEUX

ETUDE PATHOGÉNIQUE.

Nous avons vu dans le chapitre précédent tout l'intérêt que présentait pour le diagnostic de certaines lésions humaines la notion de cette forme atypique de l'infection tuberculeuse du cobaye. Nous avons vu que c'est grâce à elle que nous avons pu établir avec certitude, en apportant une preuve bactériologique à des faits jusque là restés hypothétiques, la nature tuberculeuse de certaines polyarthrites et de différents états de typhose, établissant ainsi la réalité de ce que Poncet avait étudié sous le nom de rhumatisme tuberculeux et Landouzy sous le nom de typho-bacillose, pour ne parler que de deux points parmi les plus intéressants.

Mais à côté de l'intérêt clinique de ces faits, il reste à en étudier la signification bactériologique, et nous devons essayer de résoudre un certain nombre de problèmes dont l'étude est parallèle : à quoi répond, dans l'histoire du bacille tuberculeux, le type de lésions purement ganglionnaire ? peut-on en tirer des éléments qui permettent de mieux comprendre la biologie du bacille de la tuberculose ?

Il était avant tout nécessaire d'essayer de faire rentrer dans le domaine des notions classiques les faits que nous avons observés. On était en droit d'émettre l'hypothèse suivante : la forme ganglionnaire ne représente que la première étape de la tuberculose viscérale du cobaye, c'est une tuberculose typique mais qui *s'arrête en route*, c'est en somme la forme curable bénigne de la tuberculose expérimentale, ce qu'est à une endocardie maligne ulcéro-végétante évolutive l'endocardite plastique cicatricielle. Dans cette hypothèse, le germe qui donne naissance à de telles lésions étant le même dans les deux cas, l'existence de lésions atténuées ne pourrait s'expliquer que par deux hypothèses, soit petit nombre de germes, soit virulence différente, car il convient d'emblée de rejeter la possibilité de variations dans la résistance du terrain, les séries d'animaux inoculés réagissant de manière analogue dans tous les cas.

La possibilité de virulence différente du bacille tuberculeux a été envisagée depuis de très longues années, et si quelques auteurs en ont soutenu la réalité, par contre pour la plupart des expérimentateurs, les souches de bacille provenant de lésions diverses possèdent toutes un pouvoir pathogène équivalent.

L'opinion la plus admise jusqu'en ces dernières années était résumée de la façon suivante :

« Le plus ou moins de gravité et la variabilité des localisations tuberculeuses chez l'homme ne tiendraient-elles pas au degré de virulence du bacille ? L'expérience a tout d'abord semblé en faveur de cette dernière hypothèse, et il est bien réel que si l'on injecte à des cobayes des crachats de phthisique ou du pus d'abcès froid tuberculeux, on observe dans les deux cas une tuberculose expérimentale bien différente.

Dans le premier cas le cobaye meurt en un ou deux mois, présentant le tableau d'une tuberculose caséeuse

généralisée ; dans le second l'animal peut ne pas succomber mais il met six mois, un an ou même un an et demi pour mourir, et à l'autopsie on voit que les ganglions ont presque tous subi une transformation scléreuse importante, que le foie est sclérosé comme dans certaines cirrhoses tuberculeuses, parfois même avec production de liquide ascitique et que même au niveau du poumon de petites cavernes ont pu se produire.

Mais la différence est encore plus grande si, comme l'a montré Arloing, au lieu d'inoculer les produits tuberculeux au seul cobaye, on les injecte à la fois au cobaye et au lapin.

On voit en effet que si tous les cobayes meurent plus ou moins lentement, beaucoup de lapins échappent à l'infection. Or ce sont *plutôt* les lapins inoculés avec des produits de suppurations d'abcès froids ou avec des ganglions dits scrofuleux, ou des crachats de tuberculose fibreuse, ou, comme l'ont rencontré Bezançon et Griffon, avec du liquide de pleurésie séro-fibrineuse.

Arloing avait supposé que dans ces cas, il s'agissait de tuberculose à type scrofuleux, dû à des bacilles de virulence atténuée ; les faits observés par Arloing sont vrais dans leurs grandes lignes, l'interprétation inexacte.

De très nombreuses recherches en particulier de Nocard, Kuss, Burnet, il semble ressortir que la virulence du bacille est presque toujours la même, quelle que soit la provenance du bacille. Les expériences récentes de Burnet sont tout à fait démonstratives à ce point de vue.

Au lieu d'inoculer directement les produits tuberculeux au cobaye, Burnet isole par culture les bacilles de lésions des plus diverses, pulmonaires, osseuses, ganglionnaires, et inocule à des lots de cobayes la même dose de bacilles provenant de culture de même âge sur les mêmes milieux : dans ce cas les lésions observées chez le cobaye ont une marche sensiblement, identique, il n'a

observé que quatre cas où la virulence était réellement atténuée, 2 fois dans le lupus, 2 fois dans la tuberculose verruqueuse de la peau. Ce qui fait croire à la faible virulence est en réalité une question de dose, comme l'a bien montré Nocard. Quand on injecte des bacilles au cobaye à très faible dose, on assiste à une tuberculose expérimentale à développement très lent. Il semble dans ce cas, que la tuberculose s'arrête longtemps dans les ganglions lymphatiques et ne se généralise que lorsque les bacilles ont pullulé dans ce premier relai.

Les recherches de Kuss ont bien montré, d'autre part, que sur le poumon on obtenait toute une gamme de lésions différentes, selon la dose de bacilles inoculés. Il ne faut pas oublier enfin que dans certains cas des lésions tuberculeuses anciennes peuvent ne plus contenir de bacilles, tout en ayant conservé l'aspect de lésions tuberculeuses des plus typiques ; on en observe de nombreux cas dans la tuberculose ganglionnaire. »

Si l'on accepte dans toute sa rigueur la conception ci-dessus exposée (et qui à de rares exceptions près — telles celle de M. Calmette de M. Arloing — était jusqu'à présent presque universellement admise) peut-on expliquer par une question de nombre de germes les faits que nous avons observé ? Nous allons voir qu'il n'en est rien, et qu'ainsi l'étude de la tuberculose ganglionnaire du cobaye nous amène à reviser cette notion du rôle du nombre et de la virulence des bacilles dans la production des différentes lésions tuberculeuses.

Dans les faits que nous avons observés, on peut distinguer deux groupes de cas tout à fait opposés, mais qui ne cadrent ni l'un ni l'autre avec les données classiques.

Tout d'abord — et ceci est peut-être le fait le plus démonstratif car un fait positif à toujours une plus grande valeur qu'un résultat négatif — quand on étudie l'histoire des cobayes *Les*, une remarque s'impose : les cobayes ino-

culés avec le pus prélevé au niveau de l'abcès de la malade ont présenté des lésions purement ganglionnaires, suppurées, où les bacilles tuberculeux typiques, bâtonnets alcoolo et acido-résistants, étaient en nombre considérable puisque les frottis obtenus avec ces pus ressemblaient aux lames si riches en bacilles de tuberculoses cavitaires évolutives. Cependant les animaux porteurs de telles lésions, et cela en de nombreux points de leur territoire lymphatique, supportaient parfaitement la présence de ces bacilles, et bien que sacrifiés après trois mois d'inoculation, ne présentaient pas trace de lésion viscérale. C'est dire que malgré l'importance considérable des germes au niveau des ganglions, le stade lymphatique de leur tuberculose ne fut pas dépassé.

Sans doute pourra-t-on objecter que la durée de survie des animaux fut relativement courte et que l'expérience fut interrompue trop tôt. On peut pourtant répondre à cette objection qu'il est déjà bien anormal de voir des cobayes porteurs de lésions pullulant en bacilles tuberculeux ne présenter après 3 mois aucune lésion viscérale, alors que le délai habituel de mort dans la tuberculose typique est de 1 à 2 mois. Or au moment où nous les avons sacrifiés les animaux de cette série d'expériences n'avaient pas le moindre signe de déficience de leur état général, et supportaient sans en paraître autrement incommodés la présence dans leur organisme d'un nombre considérable de bacilles.

Mais plus intéressants, et semble-t-il absolument démonstratifs, sont les résultats des expériences faites en réinoculant aux cobayes de 2^e génération les produits ganglionnaires ci-dessus prélevés à l'autopsie ou par biopsie. On inocule alors non plus, comme dans le 1^{er} passage, un liquide où l'examen direct n'a pu déceler trace de bacille acido-résistant, mais un pus ou un liquide de broyage qui présente une abondance bacillaire des plus considérables. Ces expériences peuvent alors être comparées à celles que

l'on obtient en partant de cultures de bacille tuberculeux, et nous sommes en droit d'affirmer que nous avons non pas inoculé des « unités bacillaires » mais fait une inoculation d'une richesse extrême.

Or, contrairement aux résultats qui paraissaient devoir être obtenus, si l'on adopte les notions classiques, les animaux réinoculés ne sont pas devenus tuberculeux. en ce sens que leurs viscères n'ont jamais présenté le moindre signe de réaction pathologique, et cela bien que dans certains cas ce n'est plus deux ou trois mois, mais 6 mois, 8 mois, 15 mois de survie que présentent ces animaux. Pouriant ces cobayes ont bien été infectés par le bacille tuberculeux, puisqu'on trouve chez eux les mêmes lésions ganglionnaires que chez les animaux du 1^{er} passage et qu'au niveau de ces lésions l'abondance des bacilles tuberculeux est comparable à celle du produit qui a servi de point de départ à l'inoculation.

Si l'on rappelle enfin que les passages ultérieurs ont encore répété les mêmes phénomènes, on est en droit de conclure que dans nos expériences — et l'observation *Les* n'en est qu'une, particulièrement étudiée, parmi plusieurs autres — l'inoculation d'un nombre considérable de bacilles tuberculeux n'a cependant déterminé chez le cobaye que des lésions relativement minimales, et en tous cas, bien que très riche en bacilles capables de guérir spontanément.

L'abondance de bacilles n'est donc pas un facteur suffisant, dans tous les cas, pour réaliser une bacillose généralisée chez le cobaye.

Dans le 2^e groupe d'expériences, nous avons observé le fait inverse, d'ailleurs bien classique : des produits que l'examen direct révèle comme pauci-bacillaires ou abacillaires se montrent cependant hautement pathogènes pour l'animal. Dans un certain nombre de cas, il faut réaliser

deux, trois, quatre passages successifs chez le cobaye, avant de déterminer une tuberculose généralisée dont les lésions ont une richesse extrême en bacilles : or les animaux des passages intermédiaires, non seulement ne présentent lorsqu'on les laisse vivre, jamais la moindre lésion viscérale, mais encore leurs ganglions, quelle que soit le délai dans lequel l'animal est sacrifié, se montrent absolument dépourvus de tout bacille alcool et acido-résistant. Si l'on considère que les frottis de ces ganglions avant d'être réinoculés, ont été examinés sans résultat pendant des heures entières, on est en droit de conclure, que *dans certains cas* malgré le nombre minime de bacilles — en admettant qu'un examen plus minutieux ait finalement permis, comme dans certains cas, d'en déceler quelques unités — l'animal présente une tuberculose particulièrement sévère à type de bacillose viscérale généralisée.

Le produit inoculé, non pathogène pour les premières séries d'animaux, a par passages successifs *recouvert sa virulence* et tue en 5 à 8 semaines alors que les animaux des passages précédents ne présentent plus aucun signe témoignant de leur infestation.

De cette double série de constatations, il nous paraît que l'on est en droit de conclure que si, comme le démontrent les expériences de Nocard, de Küss, le nombre des bacilles inoculés joue un grand rôle dans les lésions reproduites expérimentalement, *ce rôle n'est pas exclusif* et qu'il faut également, dans d'autre cas, attribuer une *virulence différente* aux bacilles issus de produits humains différents.

Il convient d'ailleurs de remarquer, bien que nous n'ayions pas ici à entrer dans de longs détails à ce sujet, que le rôle primordial du nombre de bacilles n'est pas admis sans conteste par tous les auteurs, et en particulier

MM. Valtis (1) dans le laboratoire du professeur Calmette, Bruno Lange (2) à l'Institut Robert Koch et Löwenthal (3) ont nettement montré que l'introduction de quelques unités bacillaires virulentes dans les tissus du cobaye suffit à infecter cet animal, à le sensibiliser à la tuberculine, et à déterminer l'apparition de lésions caractéristiques de la tuberculose expérimentale type Villemin, tuberculose d'évolution lente mais typique.

Enfin nous devons ajouter deux remarques à ce sujet : tout d'abord c'est que dans les expériences de M. Burnet (qui cependant nie la variabilité de virulence du bacille tuberculeux) cet auteur observe cependant quelques exceptions et voit dans quatre cas l'inoculation de culture obtenue en partant de tuberculose cutanée ne déterminer chez l'animal que des lésions atypiques. D'autre part c'est que l'interprétation des résultats identiques obtenus dans les autres cas, quel que soit la provenance du bacille inoculé, est faussée par *le passage intermédiaire* sur milieux de culture, et que l'on n'est peut-être pas en droit de conclure des résultats d'inoculation d'une culture aux résultats de l'inoculation directe. Le fait que les *cultures* de 76 races de bacilles tuberculeux ont donné toutes des inoculations identiques, alors que l'inoculation directe donnait des résultats divers, peut s'interpréter aussi bien en faveur d'une virulence différente que d'un nombre plus ou moins grand de germes inoculés.

Nous terminerons en rappelant enfin que les lésions de tuberculose ganglionnaire diffèrent de l'atteinte des ganglions dans la tuberculose typique généralisée par l'absence de production de toute lésion caséuse.

1. J. Valtis; Société de Biologie, 9 juillet 1927, p. 477.

2. Bruno-Lange, *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1926, 455.

3. Löwenthal, *Zeitschrift für Hygien*, 107, 387.

Si l'on admet, comme nous avons essayé de le montrer dans le paragraphe précédent, qu'il existe des différences de virulence dans les différents types de bacille tuberculeux, et si l'on se rappelle que dans certains cas la réinoculation en série des lésions de la tuberculose ganglionnaire ne détermine chez le cobaye d'autres lésions que des lésions ganglionnaires — on est en droit de se demander si le bacille tuberculeux en cause n'est pas d'une *autre race* que le bacille tuberculeux dont l'inoculation détermine les lésions viscérales chez l'animal. Les différences dans le pouvoir pathogène des bacilles nous conduisent donc à envisager les différentes formes du bacille de la tuberculose, et nous verrons que cette étude nous permettra de ranger à côté de travaux déjà connus les faits que nous avons observés.

Ce que nous devons retenir de nos observations, à ce point de vue, c'est que des lésions ganglionnaires de cobayes qui vont survivre indéfiniment, où les plus minutieuses recherches ne font pas voir de bacille acido-résistant, sont cependant capables de tuberculiser de nouveaux animaux et de reproduire chez eux des lésions viscérales riches en bacilles. Comment interpréter de tels faits ? ceux-ci cadrant avec l'expérience clinique, bien connue depuis longtemps, de la nécessité d'inoculer un produit pathologique en apparence abacillaire, et après l'emploi des diverses techniques d'enrichissement, avant d'en nier la nature tuberculeuse.

Deux conceptions peuvent expliquer ces faits : ou bien les bacilles sont en nombre si restreint qu'on ne peut les dépister, les recherches n'étant jamais assez prolongées, ou bien les bacilles tuberculeux sont, dans le produit incriminé, sous une forme autre que la forme acido-résistante.

La première conception, bien que possible, reste cependant discutable, aucune preuve ne pouvant en être fournie, et bien des faits ne cadrant pas avec elle. Pourquoi

l'inoculation de certains organes, pauvres en bacilles acido-résistants, mais où la présence de ceux-ci est certaine, ne détermine-t-elle parfois aucune lésion chez l'animal, alors que des produits en apparence abacillaires sont doués d'un pouvoir pathogène extrême ? De plus bien souvent les examens minutieux pratiqués durant des heures n'ont pas permis, dans ces derniers cas, de déceler le moindre bacille acido-résistant, et il est dans de telles conditions hasardeux d'en affirmer cependant la présence.

Mieux vaut admettre que le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du bacille de la tuberculose, et que l'étude non seulement des corpuscules gramophiles du bacille, mais encore des travées de filaments cyanophiles que l'on voit dans les cultures du bacille tuberculeux, démontre bien le polymorphisme du bacille de la tuberculose. Or chacune de ces formes possède non seulement un aspect morphologique différent, mais encore présente un pouvoir pathogène qui n'est pas identique suivant les cas. A ce sujet il est intéressant de rapporter les faits suivants, principalement étudiés par Fontes : cultivant le bacille tuberculeux en bouillon peptoné et glyciné, il voit qu'au bout d'un certain temps le bacille perd la propriété de se multiplier agglutiné, et qu'en agitant le matras le milieu devient trouble, ce qui ne se produisait pas auparavant. Les bâtonnets acido-résistants se multiplient alors indépendamment les uns des autres, en même temps que se montrent des bâtonnets non acido-résistants dotés de mouvements propres, parmi lesquels apparaissent de fines et longues strepto-bactéries constituées par des segments franchement acido-résistants dont les deux extrémités sont unies à des segments parfaitement décolorés. Dans les cultures successives, il ne reste dans la culture pure que des bâtonnets non acido-résistants.

Lorsque l'on inocule ces cultures de bactéries non acido-

résistantes issues du bacille de Koch à des cobayes, ces animaux meurent en général après plusieurs mois cachectiques, avec inflammations viscérales, et presque toujours sans tubercules ; cette dernière lésion n'apparaît que chez ceux des cobayes qui vivent très longtemps.

De cette série de recherches, il faut retenir, avec M. Bezançon : « la forme acido-résistante n'est donc qu'une forme transitoire et éphémère du bacille tuberculeux, et dans les cultures au moins il faut attacher une importance égale aux travées cyanophiles et aux corpuscules qui semblent représenter la forme de résistance durable de l'espèce. »

Ces données nouvelles devaient conduire Fontes, puis toute une série d'auteurs au premier rang desquels il faut citer Vaudremer, à rechercher si ces formes atypiques n'étaient pas capables de passer à travers les parois des filtres — l'expérience ayant paru établir la non filtrabilité des bacilles acido-résistant.

Nombreux sont les travaux consacrés dans ces dernières années au problème de la filtration du bacille tuberculeux, et nous aurons à envisager cette question, car ainsi que nous le verrons plus loin les lésions reproduites avec les filtrats de bacille tuberculeux sont analogues par bien des points à celles que nous avons observé nous-même en dehors de toute filtration.

Dans le rapport présenté à la VI^e Conférence internationale de la tuberculose à Rome (22-26 septembre 1928), M. le Pr Calmette expose de la façon suivante la notion des éléments filtrables du bacille tuberculeux.

« En 1910 Fontes crut pouvoir affirmer que les corpuscules chromophiles décrits par Much, présents dans le pus d'abcès tuberculeux, pouvaient passer à travers les bougies Berkefeld, et qu'inoculé au cobaye, ce filtrat provoque une lente hypertrophie des ganglions lymphatiques avec apparition dans la pulpe de ceux-ci de bacilles

de Koch typiques, sans lésion tuberculeuse apparente.

En 1922 Vaudremer constate que dans les milieux très pauvres en matières azotées apparaissent des formes atypiques non acido-résistantes du bacille tuberculeux et que parmi ces formes il existe des éléments filtrables sur bougie Chamberland L3. Inoculées sous la peau des cobayes, ces cultures produisaient des indurations locales disparaissant en 3 semaines, mais jamais de tuberculose généralisée ; par voie intraveineuse elles déterminaient une polyadénite tardive, généralisée, avec parfois longtemps après le ramollissement caséeux d'un ganglion.

Les expériences reprises avec J. Valtis dès avril 1923 m'ont convaincu que les résultats publiés en 1927 par Fontes étaient parfaitement exacts. La technique adoptée écartait autant que possible les causes d'erreur : pour chaque expérience elle consistait à utiliser une bougie neuve (Chamberland L2) et des seringues qui n'avaient jamais servi à l'inoculation de bacilles de Koch ou de produits tuberculeux. Pour les autopsies, on se servait également d'instruments neufs. Les filtrations étaient toujours effectuées sous une pression de — 30, entre 5 à 8 minutes, et l'intégrité des bougies était vérifiée par addition préalable à l'émulsion qu'il s'agissait de filtrer, de quelques gouttes d'une solution de culture de 24 heures de choléra des poules.

On put constater ainsi que d'une part dans le pus d'un ganglion mésentérique caséeux provenant d'un singe mort de tuberculose et dans les ganglions trachéo-bronchiques prélevés sur un enfant tuberculeux ; d'autre part dans des crachats ballicifères préalablement autolysés par 3 jours d'incubation à l'étuve, et aussi dans les cultures en milieux liquides glycinés âgées de 3 à 8 semaines (mais plus constamment dans les voiles de cultures très jeunes, de 6 à 8 jours) il existe des éléments virulents filtrables, invisibles au microscope même après centrifugation pro-

longée, dont nous n'avons pas réussi à obtenir de cultures sur les milieux usuels liquides ou solides, et qui inoculés au cobaye sous la peau ou dans le péritoine, déterminent des lésions ganglionnaires en général discrètes, sans tubercules visibles. Dans ces lésions qui sont surtout apparentes aux ganglions trachéo-bronchiques, on trouve en cherchant avec attention et longtemps, des bacilles de Koch typiques, colorables au Ziehl, isolés ou en amas plus ou moins volumineux.

Un certain nombre d'auteurs cependant, contrairement à la majorité de ceux qui ont entrepris des recherches pour confirmer ou infirmer cette notion de l'existence de formes filtrantes du bacille tuberculeux, nient la réalité de ces faits ou tout au moins de leur interprétation. Sans parler même de l'objection soulevée par certains auteurs, (tel Fontes lui-même qui abandonne la conclusion de ses premières recherches) de l'existence de granulations ou bâtonnets fuchisophiles, dites granulations de Russel, que l'on peut faute d'avoir employé des méthodes rigoureuses de décoloration, considérer comme des bacilles tuberculeux — non plus que l'existence de filaments cyanophiles qui existeraient dans l'eau stérile même — les trois objections les plus importantes (ou pourrait dire les seules) sont les suivantes :

1^o Quelques auteurs ont soutenu n'être jamais parvenu à déterminer par inoculation de leurs filtrats de lésions chez les animaux inoculés (1), ou s'ils en déterminaient celles-ci ne contenaient pas de bacille acido-résistant typique.

En réalité :

a) La plupart des auteurs qui ont inoculé des filtrats ont reproduit chez les animaux des lésions ganglionnaires ;

b) L'absence de bacille acido-résistant dans les frottis

tient sans doute, dans bien des cas, à un examen trop rapide, plusieurs heures étant souvent nécessaires pour les découvrir.

c) Enfin la réinoculation de ces ganglions, même quand ils paraissent abacillaires, est capable de réaliser soit après un seul, soit après plusieurs passages successifs, des lésions où les bacilles acido-résistants sont en grande quantité, qu'il s'agisse encore de lésions purement ganglionnaires ou de lésions viscérales.

2° D'autres contradicteurs ont pensé que l'authenticité des faits rapportés était indiscutable, mais que l'on devait les considérer comme dus à des « défauts de filtration » « quelques rares bacilles typiques ayant pu traverser les filtres (1) ».

Deux faits ne permettent guère, semble-t-il, d'admettre cette manière de voir :

a) Dans toutes les expériences faites d'après la technique de MM. Calmette et Valtis, une culture de choléra des poules de 24 heures était additionnée au produit que l'on filtrait : or seuls étaient utilisés les filtrats dont l'ensemencement montrait que le bacille du choléra des poules n'avait pas passé.

b) Si même il était exact que quelques unités bacillaires typiques fussent venues infecter le filtrat, l'inoculation de ce filtrat devrait donner soit dès le 1^{er} passage (comme il semble résulter des travaux de Valtis, Bruno Lange, Lowenthal) — soit à la rigueur après un premier passage chez l'animal, des lésions de tuberculose viscérale. Or dans un nombre considérable de cas comme nous le verrons plus loin, pareille éventualité n'est jamais réalisée.

3° Enfin un certain nombre d'auteurs, à la suite de M. Hababou-Sala (1) travaillant au laboratoire d'hygiène et bactériologie de Strasbourg, estiment devoir attribuer à des substances toxiques seules la production des lésions, et en inoculant de la tuberculine brute à des cobayes, auraient reproduit exactement les mêmes lésions que celles des animaux inoculés avec les filtrats. Mais il faut retenir des expériences de cet auteur :

a) Tout d'abord que la recherche des bacilles sur les frottis a été beaucoup plus courte, ainsi qu'il le reconnaît, que celle employée par M. Valtis..;

b) Que'en l'absence de réinoculation, il n'est guère permis d'émettre une opinion sur la signification des lésions ganglionnaires produites avec la tuberculine;

c) Enfin qu'il n'est nullement démontré que la tuberculine soit dépourvue de tout élément tuberculeux vivant, et l'absence de bacille acido-résistant n'implique pas l'absence de *formes autres* à qui serait imputable les lésions reproduites.

De ces discussions, brièvement rapportées, il semble bien résulter que l'inoculation des filtrats est douée d'un pouvoir pathogène et que l'existence d'une forme filtrante du virus tuberculeux soit établie.

Quoi qu'il en soit — et c'est en cela que ces faits nous importent — les résultats des inoculations faites avec ces filtrats sont assez semblables à ce que nous avons décrit sous le nom de formes ganglionnaires de la tuberculose expérimentale du cobaye — et à ce point de vue nous devons décrire en détail les résultats d'inoculation des filtrats pour les comparer à ceux que nous avons obtenus sans filtration aucune.

L'inoculation de filtrats de produits tuberculeux — et

cela quel que soit le produit initial que l'on utilise : culture pus, liquides pleuraux, crachat bacillifère... peut donner naissance à des lésions diverses :

a) Dans un premier type, sur lequel nous n'insisterons pas, et qui paraît bien être le plus rare, on reproduit chez l'animal une tuberculose viscérale typique, dont la seule particularité serait peut-être la durée de son évolution, les animaux ne succombant souvent qu'après plusieurs mois (3 à 4) ,

b) Dans un deuxième type, plus intéressant, car il répond à certains faits que nous avons observés, les animaux maigrissent, se cachectisent et meurent en quelques mois sans présenter à l'autopsie ni lésion viscérale ni atteinte de leur système ganglionnaire, mais les réactions cutanées à la tuberculine sont souvent positives.

c) Enfin dans un dernier groupe de faits qui sont indéniablement ceux que l'on observe le plus couramment, l'animal présente des lésions strictement ganglionnaires. Dans ce cas, même après une survie qui peut dépasser plusieurs mois (6 mois, 8 mois ou même davantage) les cobayes ne présentent ni chancre d'inoculation ni ganglion satellite caséux, non plus que les lésions nodulaires que l'on obtient habituellement par l'inoculation d'un produit tuberculeux ordinaire.

Par contre les ganglions voisins des points inoculés se tuméfient ; parfois cette tuméfaction est légère, d'autres fois ils atteignent le volume d'une petite noisette, puis ils disparaissent entre la 3^e et la 4^e semaine pour redevenir normaux.

A l'autopsie des animaux qui sont sacrifiés ou qui succombent, soit à une maladie intercurrente, soit avec un syndrome d'amaigrissement progressif, on ne trouve aucune lésion caséuse ganglionnaire, mais tout le système lymphatique (et surtout les ganglions lombaires et trachéo-bronchiques) est tuméfié.

Les ganglions sont durs et contiennent parfois un pus liquide presque uniquement constitué par des polynucléaires. Dans les frottis de ces ganglions on peut déceler des bacilles acido-résistants typiques que l'on ne trouve qu'après une recherche souvent minutieuse et prolongée. Ces bacilles sont soit isolés, soit groupés en amas de plusieurs éléments qui se rencontrent le plus souvent en un même point de la lame. La présence de ces bacilles constitue le témoignage bactériologique essentiel de l'infection tuberculeuse provoquée par les filtrats.

Les filtrats de culture ou de produit pathologique tuberculeux inoculés aux cobayes déterminent donc chez eux des lésions purement ganglionnaires, dont les caractères sont identiques à ceux que nous avons étudiés nous-même. Deux chapitres sont dès lors à envisager.

1^o Réactions à la tuberculine des animaux inoculés avec les filtrats.

2^o Réinoculations en série.

A) *Les réactions à la tuberculine* ont été tout d'abord étudiées par MM. Arloing et Coumont, puis confirmées par les recherches de Valtis, Durand, Oury et Benda, E. Sergeant, Debré, Lelong et Bonnet : en ce qui concerne la cuti-réaction avec la tuberculine, elle est souvent positive, *mais inconstante*, et un certain nombre d'auteurs, Popper et Rouleano, Mlle Togounoff, Nelis, Valter et Portret l'ont trouvée négative chez des animaux dont les ganglions cependant renfermaient des bacilles tuberculeux typiques acido et alcoolo-résistants.

En ce qui concerne l'intradermo-réaction, MM. Arloing et Dufourt l'ont reconnue beaucoup plus fidèle, et considèrent qu'elle est positive dans tous les types expérimentaux de la tuberculose du cobaye à virus filtrant, *mais moins nette et passagère* dans les formes où les animaux

survivent sans autre lésion que l'hypertrophie ganglionnaire.

Elle apparaîtrait 24 jours environ après l'inoculation, et il faudrait souvent employer de fortes doses (1/50) ; d'ailleurs elle ne persiste pas indéfiniment, et au bout d'une période qui durerait 45 jours environ, elle deviendrait négative à moins que l'on n'utilise des doses plus fortes (1/25). Enfin chez les animaux survivants après 2 ou 3 mois elle est absolument négative.

B) Quel est le pouvoir pathogène des bacilles acido-résistants trouvés dans les frottis de ganglions des cobayes inoculés avec les filtrats ? Ici encore trois éventualités sont possibles.

1^o Dans un premier cas, le plus fréquent, la réinoculation produit chez les animaux de 2^e, 3^e, 4^e, 5^e passage exactement le même type anatomique que chez les animaux directement inoculés avec le filtrat.

Chaque série d'animaux présente exactement la même hypertrophie ganglionnaire sans caséification, bien que parfois il y ait suppuration, sans chancre d'inoculation, sans lésion viscérale aucune, et les animaux abandonnés à eux-mêmes vivent indéfiniment. Peu à peu l'hypertrophie de leurs ganglions diminue, et si on les sacrifie dans des délais trop longs (après plusieurs mois) on peut ne plus retrouver trace d'une réaction ganglionnaire qui a cependant été importante, et en tous cas la découverte du bâtonnet acido-résistant est ici beaucoup plus délicate que dans les cas précédents.

La transmission en série du faible pouvoir pathogène est donc la règle.

2^o Mais dans un 2^e type de faits, les réinoculations vont donner lieu à des résultats différents. Tantôt après 5 passages comme dans une observation relatée par MM. Valtis,

Nègre, Bocquet et Mlle Cutonciéry (1), deux animaux présentaient après 10 jours d'inoculation des lésions spléniques avec bacilles tuberculeux, tandis qu'un 3^e animal de la même série ne présentera après six mois de survie que les lésions ganglionnaires avec B. K. abondants. L'inoculation de ces ganglions à de nouveaux cobayes (6^e passage) va donner lieu à un abcès local abacillaire dont l'inoculation (7^e passage) détermine des lésions exclusivement ganglionnaires riches en bacilles tuberculeux.

Dans les observations de MM. Arloing et Dufourt, c'est après deux passages chez le cobaye que le filtrat d'une ascite tuberculeuse expérimentale a reproduit une tuberculose typique (chancre d'inoculation, caséification des ganglions, tubercules spléniques et pulmonaires).

Dans l'observation de Durand, Benda et Kourilski, quatre passages sont nécessaires avant d'observer un retour à la tuberculose viscérale, les animaux des séries précédentes n'ayant eu d'autres lésions que des lésions ganglionnaires, où l'on ne trouve pas de B. K.

Enfin dans quatre cas M. Saenz a pu obtenir des lésions nodulaires typiques dès le troisième passage chez l'animal.

De ces différentes observations il résulte indiscutablement que les filtrats peuvent après plusieurs passages récupérer un pouvoir pathogène identique à celui des cultures de bacilles tuberculeux dont ils sont issus, mais ce retour à une virulence plus grande paraît l'exception.

3^o Enfin il est plus fréquent de voir s'épuiser, après un certain nombre de passages chez l'animal, le pouvoir pathogène du virus issu des filtrats tuberculeux, la réinoculation ne donnant plus aucune lésion apparente.

* * *

Si l'on reprend alors parallèlement l'étude des inoculations de filtrats tuberculeux et celle des produits pathologiques humains que nous avons inoculé sans filtration, on est obligé de conclure à l'identité des lésions observées :

a) Dans les deux cas, même type de lésions ganglionnaires, même survie des animaux.

b) Dans les deux cas, analogie des réactions à la tuberculine.

c) Dans les deux cas, reproduction en série de lésions identiques, avec possibilité dans les deux éventualités du retour après un certain nombre de passages à la tuberculose viscérale typique.

On est ainsi amené à admettre l'identité entre les résultats expérimentaux que nous avons observés en inoculant (sans préparation aucune) des produits pathologiques humains et les résultats d'inoculation des **filtrats tuberculeux**.

Est-on en droit de conclure dès lors au rôle de l'**ultra-virus tuberculeux en pathologie humaine**?

Nombreux sont les auteurs qui ont étudié ce problème, et cette étude a été conçue de façon diverse.

Un certain nombre d'auteurs, partant de divers liquides humoraux suspectés d'être tuberculeux, ont *filtré* ces produits et les ont inoculés à des animaux. Nous citerons ici les principaux de ces travaux : filtrats de liquide céphalo-rachidien de méningite tuberculeuse (Arloing et Dufourt), pustuleux de ganglion caséux (Vaudremer, Durand et Vaudremer, Arloing et Dufourt, Valtis...), sang de granulie, de méningite tuberculeuse (Bonciu et Jonesco), sang de femmes tuberculeuses (Valtis), liquides d'épanchements pleuraux (Jonesco et Bonciu, Nasta, Durand et Charchowski), de liquide de pneumothorax (Veber dans le service du Dr Rist), dans les crachats tuberculeux (Arloing et Dufourt,

Mlle Togounoff, Sergent et ses élèves), dans les urines de tuberculose rénale (Nélis), etc., etc...

Quelle conclusion est-on autorisé à tirer des résultats positifs obtenus dans ces diverses expériences ? Il semble que la seule conclusion valable soit la suivante : les filtrats de produits pathologiques humains sont susceptibles de provoquer chez l'animal des lésions analogues à celles des filtrats de culture de bacille tuberculeux. Mais il n'est aucune raison qui permette d'aller plus loin et de conclure, comme l'ont fait un certain nombre d'auteurs, au rôle pathogène de cette forme filtrante du BK dans les lésions ci-dessus. En effet dans les observations précédentes l'inoculation directe, sans filtration, du produit pathogène n'a pas été faite, et cependant seule cette inoculation aurait pu donner une réponse à la question soulevée.

Si en effet l'inoculation directe, sans filtration, détermine chez l'animal une bacilliose viscérale généralisée, type Villemin, on doit en conclure : le produit pathologique étudié renferme des bacilles tuberculeux *de pouvoir pathogène normal*, et il n'y a rien de surprenant à ce que sa filtration donne naissance à un produit dont l'inoculation produise des lésions identiques à celles d'un filtrat de culture de B. K. Objectera-t-on que dans les liquides pathologiques on n'avait pas décelé de B. K. ? à cela il est aisé de répondre que ou bien ils sont en petit nombre, ou ce qui est peut-être plus vraisemblable, qu'ils y sont sous *une forme* autre que la forme acido-résistante.

Si au contraire, comme c'est le cas dans les faits qui ont servi de base à ce travail, l'inoculation directe du produit pathologique donne lieu aux mêmes résultats expérimentaux que celle des filtrats de culture de B. K. on est alors en droit de *conclure* au rôle **pathogène** exclusif dans de telles lésions d'un virus tuberculeux particulier, dont le pouvoir pathogène pour l'animal est faible et qui a la propriété de traverser les filtres Chamberland L₂ et L₃.

Nous avons donc le droit de conclure ici : la forme atypique ganglionnaire de l'infection tuberculeuse du cobaye est identique aux lésions que produit chez cet animal l'inoculation de filtrats de culture de bacille tuberculeux. Il paraît logique de ne voir, dans de telles conditions, qu'une seule et même forme du bacille de la tuberculose dans le virus issu des lésions humaines par nous observées et dans le virus filtrant tuberculeux, **mais la démonstration absolue en est difficile à donner**, et les conditions matérielles ne nous ont pas permis, personnellement, de vérifier si l'inoculation de filtrats des liquides tuberculeux que nous avons inoculés aurait donné des lésions identiques à celles obtenues avec le produit lui-même.

Ce n'est donc que par analogie que l'on est en droit d'admettre l'identité de nature entre l'ultra-virus tuberculeux et les germes en cause dans nos diverses observations.

Si nous résumons les principaux caractères du virus tuberculeux qui est en cause dans toutes les lésions que nous avons observées et ceux attribués par les auteurs qui l'ont étudié au virus tuberculeux filtrant, nous sommes obligés de reconnaître l'identité de la plupart d'entre eux :

Même pouvoir pathogène ;

Même évolution par passage en série chez les animaux ;

Même réactions tuberculiniques :

Même impossibilité de culture sur les milieux habituels.

On est donc en droit de conclure sinon de façon absolue à l'identité de ces deux virus, du moins à l'identité de leurs propriétés.

Peut-on, dès lors, situer dans la biologie du bacille de la tuberculose, les formes précédentes ? A ce sujet seules

des hypothèses sont encore possibles, mais il n'en est que deux qui puissent cadrer avec les faits observés.

I. — Ou bien le bacille tuberculeux que nous avons expérimenté n'est autre que l'ultra-virus tuberculeux.

II. — Ou bien, en dehors de toute question de filtration du bacille de Koch, on doit admettre l'existence de races diverses du bacille de la tuberculose.

Si l'on adopte cette deuxième manière de voir, on est obligé de reconnaître que les démarcations ne sont pas absolues entre ces différentes races, puisque le passage d'un animal à l'autre peut amener un retour de la forme atténuée à la forme virulente. C'est dire que la forme atypique n'est peut-être qu'un des stades de l'évolution du bacille de la tuberculose, et cette manière de voir nous paraît cadrer le mieux avec les différents faits d'observation. Elle nous expliquerait que certaines lésions en apparence identiques — un liquide de pleurésie par exemple — fournissent suivant le moment où elles sont inoculées des lésions différentes chez l'animal suivant l'état où se trouve le bacille de la tuberculose au moment de l'inoculation.

CONCLUSIONS

1° Il existe une forme atypique de la tuberculose expérimentale du cobaye caractérisée par la production de réactions exclusivement ganglionnaires, pouvant aller de la simple hypertrophie à la formation de véritables abcès.

2° Ces lésions sont le plus souvent compatibles avec la survie des animaux inoculés; parfois elles amènent la mort en quelques mois, mais jamais on n'observe de lésions viscérales à l'autopsie.

3° La nature tuberculeuse de ces lésions, mises à part les réactions inconstantes à la tuberculine, est affirmée par la présence dans ces ganglions de bacilles acido et alcool-résistants. Ceux-ci en nombre parfois considérable, peuvent n'exister qu'à l'état d'unités isolées, et il faut dans certains cas plusieurs heures de recherches pour les dépister. Les examens les plus prolongés et les plus minutieux peuvent même ne pas montrer de bacille acido et alcool résistant, alors cependant que les réinoculations en série permettent d'affirmer la nature tuberculeuse de ces adénites. Dans aucun cas nous n'avons pu cultiver ces bacilles.

4° La réinoculation de cobaye à cobaye permet dans bien des cas d'affirmer la nature tuberculeuse des lésions précédentes, soit que l'on reproduise uniquement des lésions ganglionnaires, soit que l'on voit apparaître une

tuberculose viscérale type Villemïn. Plus rarement les animaux réinoculés peuvent succomber dans des délais trop brefs pour que se constituent des lésions appréciables.

5° Les passages successifs de cobaye à cobaye peuvent tantôt diminuer le pouvoir pathogène du virus inoculé, au point qu'après 4 ou 5 passages les cobayes restent insensibles à l'inoculation des ganglions des groupes précédents — tantôt au contraire l'exalter, si bien qu'après un certain nombre de passages on reproduit la tuberculose viscérale type Villemïn. Ces deux modes évolutifs (atténuation ou exhaltation) peuvent se voir indifféremment, quel que soit le nombre de bacilles contenus dans les ganglions des cobayes de premier passage. L'inoculation d'adénites richement bacillifères peut ne donner lieu qu'à des lésions curables purement ganglionnaires ; inversement des lésions apparemment abacillaires peuvent produire une tuberculose viscérale rapidement mortelle.

6° La date optima à laquelle on doit sacrifier les animaux pour déceler avec le maximum de chances de succès le bacille tuberculeux dans ces ganglions est aux environs de la 5^e semaine qui suit l'inoculation. Plus l'animal survit, plus il est difficile de le dépister — des animaux porteurs de lésions ganglionnaires qu'une biopsie a montrés riches en bacilles tuberculeux pouvant ultérieurement guérir et dans des délais éloignés (un an à dix-huit mois) ne présentent plus aucun signe de réaction pathologique.

La notion de tuberculoses ganglionnaires curables, unique manifestation de la tuberculose du cobaye, présente un grand intérêt pour le diagnostic de la tuberculose humaine. Nous avons ainsi observé plusieurs cas de suppuration osseuse ou articulaire, de pleurésie séro-

fibrineuses, de liquides méningés, ascitiques ou articulaires, de crachats abacillaires, d'états septicémiques... dont l'origine tuberculeuse était décelée à l'exclusion de toute autre méthode par la production de ces lésions ganglionnaires curables. Il convient donc lorsqu'on inocule un produit pathologique suspect, d'injecter ce produit à plusieurs cobayes et d'en sacrifier un après six semaines, un autre après trois mois... et de rechercher chez eux l'hypertrophie de différents groupes ganglionnaires où l'on pourra parfois déceler le bacille tuberculeux.

8° Il est difficile de donner une interprétation des faits observés. Il convient cependant de noter que les lésions ganglionnaires que nous avons décrites sont très voisines de celles obtenues par inoculation de filtrats tuberculeux. De plus la production au cours des passages successifs de cobaye à cobaye, de lésions curables purement ganglionnaires par inoculation de pus richement bacillifères prélevés chez les cobayes des générations précédentes, montre qu'il existe des bacilles tuberculeux de virulence atténuée.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	II
CHAPITRE PREMIER. — Etude expérimentale de la tubercu- lose atypique du cobaye.....	25
Etude macroscopique :	
A. Forme hypertrophique	25
B. Forme suppurée.....	30
Etude histologique.....	59
Etude bactériologique.....	62
CHAPITRE II. — Applications au diagnostic de la tuberculose humaine	73
§ 1. — Tuberculose atypique et lésions scrofuleuses...	73
§ 2. — Tuberculose atypique et liquides séro-fibrineux.	90
§ 3. — Tuberculose atypique et expectorations non bacillifères	113
§ 4. — Tuberculose atypique et septicémies tubercu- leuses.....	123
§ 5. — Tuberculose atypique et transmission héréditaire de la tuberculose.....	140
CHAPITRE III. — Essai pathogénique.....	155
CONCLUSIONS.....	179

